

Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Pediatría



USO DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN
NUTRICIÓN PARENTERAL EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A
TRASPLANTE DE PROGENITORES
HEMATOPOYÉTICOS

Memoria para optar al grado de Doctor presentada por:

VIRGINIA MARTÍNEZ JIMÉNEZ

Dirigida por:

Dra. CONSUELO PEDRÓN-GINER

Dra. MARGARITA CUERVAS-MONS VENDRELL

Madrid, 2017

“USO DE ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 EN NUTRICIÓN PARENTERAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS”

Doctorando: Virginia Martínez Jiménez.

Directores: Consuelo Pedrón Giner; Margarita Cuervas-Mons Vendrell.

Universidad Autónoma de Madrid. 2017.

INTRODUCCIÓN: Los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), presentan una elevada prevalencia de desnutrición. Por ello, la mayoría precisan nutrición parenteral (NP), asociando con frecuencia efectos secundarios. El uso de ácidos grasos omega 3 en la NP podrían modular la respuesta inmune y metabólica de estos pacientes, mejorando su evolución.

OBJETIVO: Estudiar en pacientes sometidos a TPH que precisaron NP, si el uso de una emulsión lipídica parenteral que incluía omega 3 modificaba su evolución, al compararla con una emulsión lipídica convencional.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional retrospectivo de dos cohortes de pacientes, realizado en dos fases. Población de estudio: pacientes de 0 a 18 años sometidos a TPH, que precisaron NP durante 7 días o más. La serie histórica recibió emulsión con triglicéridos de cadena media y larga (año 2013), y la serie de estudio emulsión mixta con omega 3 (años 2014 y 2015). Se recogieron variables sociodemográficas, antropométricas, nutricionales, clínicas y bioquímicas. Análisis estadístico: descriptivo de cada grupo por separado, realizando comparaciones dentro del mismo grupo (signo de Wilcoxon) y entre ambos grupos (prueba de Mann-Whitney). Las variables cuantitativas se compararon mediante la prueba t de Student, y las cualitativas mediante Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS: Se incluyeron 65 pacientes (29 en el grupo de estudio y 36 en el histórico). En la muestra de intervención, un 44.8% fueron varones, con media de edad de 8.77 años (+/-5.55 DE), tiempo medio de ingreso de 29 días (+/-15 DE) y duración media de NP de 18.76 días (+/-16.66 DE). Esta muestra fue comparable a la del grupo histórico. No existieron diferencias significativas en la antropometría, complicaciones, ni en la evolución de los parámetros bioquímicos, salvo una mejoría en los valores de colesterol total de la muestra de estudio con respecto a la histórica ($p=0.008$) a los 14 días de tratamiento, que no se mantuvo hasta el alta.

CONCLUSIONES: La emulsión lipídica mixta con omega 3 no mejoró la evolución de los pacientes tratados al compararlo con la emulsión convencional. Estos resultados han de ser interpretados con cautela, al no tratarse de un ensayo clínico y tener un tamaño muestral pequeño. No obstante, este estudio puede servir de base para proyectos futuros, ya que apenas existen estudios similares en pediatría.

Dedicatoria

A mis padres, Juan José y Adela

A mi hermano Jorge

Agradecimientos

A la Dra. Consuelo Pedrón por haber confiado en mi y dado la gran oportunidad de desarrollar este trabajo. Gracias a su dirección, dedicación, apoyo, entrega, motivación, criterio y rigor exigido sin los cuales no habría sido capaz de finalizarlo.

A la Dra. Margarita Cuervas-Mons por su dirección, dedicación, apoyo y entusiasmo.

Al Dr. Ignacio Mahillo por involucrarse al máximo en el desarrollo del proyecto, por aclarar mis dudas siempre con amabilidad, y por hacer posible que esta tesis haya sido escrita.

A todo Servicio de Oncohematología, de Gastroenterología y de Farmacia del Hospital Niño Jesús por su colaboración y por cuidar a nuestros pequeños pacientes como se merecen.

A mis padres, Juan José y Adela, por sus ejemplos dignos de superación y entrega, por vuestros valores, por apoyarme en todo lo que hago y tener siempre fe ciega en mí. Estoy muy orgullosa de vosotros.

A mi hermano, Jorge, por su apoyo incondicional desde que tengo uso de razón y por ser un pilar fundamental en mi vida.

A Daniel, por darme impulso en los momentos de flaqueza, ánimo en los difíciles, por estar siempre dispuesto a ayudar y nunca haber dudado de mí.

A mi familia y amigos por su apoyo y aportaciones. A aquellos que se fueron, pero que sigo teniendo presente cada día. Por hacer de mí quien soy hoy en día.

A todos mis compañeros, actuales y pasados, por sus consejos, trabajo en equipo y la enseñanza de algo nuevo cada día.

A todos aquellos que, en mayor o menor medida, han hecho posible que haya podido finalizar esta tesis doctoral.

Índices y abreviaturas

Índice Temático

Tabla de contenido

1	Introducción	21
1.1	Ácidos grasos: definición y clasificación	25
1.1.1	Ácidos grasos poliinsaturados	25
1.2	Emulsiones lipídicas en la nutrición parenteral	29
1.2.1	Tipos de emulsiones lipídicas:	33
1.3	Efectos secundarios y contraindicaciones de las emulsiones lipídicas	37
1.4	Tratamiento y prevención de la enfermedad hepática asociada con NP	40
1.5	Monitorización de la función hepática	46
2	Hipótesis.....	53
3	Justificación	57
4	Objetivos.....	61
4.1	Objetivo principal	63
4.2	Objetivos secundarios.....	63
5	Material y Métodos	65
5.1	Ámbito del estudio	67
5.2	Diseño del estudio	67
5.3	Individuos, periodo de estudio y tamaño muestral	67

5.4	Criterios de inclusión.....	68
5.5	Criterios de exclusión.....	68
5.6	Variables incluidas en el estudio.....	69
5.7	Método seguido para la obtención de los datos.....	74
5.7.1	Edad el día del trasplante	74
5.7.2	Peso al ingreso	74
5.7.3	Peso al alta	74
5.7.4	Talla o longitud.....	74
5.7.5	Diagnóstico principal	75
5.7.6	Tipo y número de trasplante	75
5.7.7	Grado de ingesta oral del paciente durante el tiempo que recibió la NP	75
5.7.8	Necesidades calóricas	76
5.7.9	Cantidad de nutrientes administrados en la NP y cambios en su prescripción.....	77
5.7.10	Tratamiento recibido con repercusión en el metabolismo lipídico y de los carbohidratos	78
5.7.11	Aparición de complicaciones.....	78
5.7.12	Mortalidad temprana	78
5.8	Consideraciones sobre la metodología y seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio.....	78
5.9	Fuente de los datos	80
5.10	Análisis estadístico	80
5.11	Memoria económica	81
5.12	Aspectos éticos.....	82
5.13	Referencias bibliográficas.....	83
5	Resultados.....	85

5.1	Resultados generales	87
5.2	Resultados de la muestra de intervención (o de estudio) .	87
5.2.1	Tipo de patología en la muestra de intervención	88
5.2.2	Variables antropométricas y de ingesta de nutrientes de la muestra de intervención.....	91
5.2.3	Tratamiento recibido (muestra de intervención).....	95
5.2.4	Complicaciones y mortalidad temprana (grupo de intervención)	96
5.2.5	Análisis de los parámetros analíticos en la muestra de intervención	99
5.3	Resultados de la cohorte histórica	102
5.3.1	Tipo de patología en la cohorte histórica	102
5.3.2	Variables antropométricas y de ingesta de nutrientes de la cohorte histórica.....	105
5.3.3	Tratamiento recibido en el grupo histórico	109
5.3.4	Complicaciones y mortalidad temprana (Grupo histórico)	110
5.3.5	Análisis de los parámetros analíticos en el grupo histórico.....	112
5.4	Descripción de la muestra en general.....	115
5.5	Comparación entre ambas muestras	117
5.5.1	Variables cuantitativas	117
5.5.2	Variables cualitativas	118
5.5.3	Parámetros analíticos	126
6	Discusión	141
6.1	Variables antropométricas y de ingesta de nutrientes en pacientes que han recibido NP.....	144
6.2	Variables relacionadas con la NP	147

Índice y Abreviaturas

6.3	Complicaciones y mortalidad temprana	149
6.4	Tratamiento recibido	152
6.5	Parámetros analíticos	153
6.6	Puntos fuertes y limitaciones	156
7	Conclusiones	159
8	Bibliografía.....	163

Índice de Tablas

Tabla 1: Composición de emulsiones lipídicas.....	37
Tabla 2: Tomado de Le et al. ¹²⁵ Resumen de los efectos de la emulsión lipídica a base de aceite de pescado en los niveles séricos de bilirrubina, PCR y perfil lipídico.	48
Tabla 3: Fórmula de Schöfield utilizada para el cálculo del GER en mayores de 9 kg.	76
Tabla 4: Fórmula de Duro utilizada para el cálculo del GER en menores de 9 kg.	77
Tabla 5: Diagnóstico principal de los pacientes tratados con emulsión lipídica mixta con omega 3.....	89
Tabla 6: Número de trasplantes previos recibidos en pacientes que recibieron emulsión lipídica mixta con omega 3.....	90
Tabla 7: Antropometría de los pacientes que recibieron emulsión lipídica con omega 3.....	91
Tabla 8: Clasificación de la OMS del estado nutricional en niños y adolescentes basado en la antropometría (ICD-11 mod.):.....	92
Tabla 9: Grado de ingesta de los pacientes que recibieron emulsión lipídica con omega 3.....	93
Tabla 10: Calorimetría indirecta de pacientes que recibieron emulsión lipídica mixta con omega 3.	94
Tabla 11: Tratamiento recibido en el grupo de intervención, susceptible de alterar la función hepática.	96

Tabla 12: Complicaciones de la muestra de intervención que suelen cursar con alteración de la función hepática.....	97
Tabla 13: Complicaciones de la muestra de intervención que NO suelen cursar con alteración de la función hepática.	99
Tabla 14: Evolución temporal de los parámetros analíticos de la muestra que recibió emulsión lipídica mixta con omega 3.....	100
Tabla 15: Evolución temporal comparativa de los parámetros analíticos de la muestra que recibió emulsión lipídica mixta con omega 3.	101
Tabla 16: Diagnóstico principal de los pacientes tratados con emulsión lipídica con MCT.....	103
Tabla 17: Número de trasplantes previos recibidos en pacientes que recibieron emulsión lipídica con MCT.	104
Tabla 18: Antropometría de los pacientes que recibieron emulsión lipídica con MCT.....	105
Tabla 19: Grado de ingesta de los pacientes que recibieron emulsión lipídica con MCT.	106
Tabla 20: Calorimetría indirecta de pacientes que recibieron emulsión lipídica con MCT.....	107
Tabla 21: Tratamiento recibido en el grupo histórico, susceptible de alterar la función hepática.....	109
Tabla 22: Complicaciones que habitualmente cursan con alteración de la función hepática (grupo histórico).	111
Tabla 23: Complicaciones que habitualmente NO cursan con alteración de la función hepática (grupo histórico).....	112
Tabla 24: Evolución temporal de los parámetros analíticos de la muestra que recibió emulsión lipídica con MCT (grupo histórico).....	113
Tabla 25: Evolución temporal comparativa de los parámetros analíticos de la muestra que recibió emulsión lipídica con MCT (grupo histórico).	114

Tabla 26: Descripción de las variables de la muestra global.....	116
Tabla 27: Análisis de las variables de la muestra global.	117
Tabla 28: Comparación del género entre casos y controles.....	118
Tabla 29: Comparación de las variables estudiadas en la NP (ciclado, cambios en la NP y volumen mínimo administrado), NE recibida y grado de ingesta oral entre muestra de intervención y muestra histórica.	119
Tabla 30: Comparación del tratamiento recibido, con corticoides o ciclosporina, entre la muestra de estudio y la histórica.....	120
Tabla 31: Comparación de la mortalidad temprana entre la muestra de estudio y la histórica.	120
Tabla 32: Comparación de las complicaciones que habitualmente cursan con alteración de la función hepática entre la muestra de estudio y la histórica.....	121
Tabla 33: Comparación de complicaciones que no suelen cursar con alteración de la función hepática entre la muestra de estudio y la histórica.	123
Tabla 34: Comparación entre los niveles de triglicéridos (considerada hipertrigliceridemia si TG >120 mg/dl) en el día 0 y al alta, entre la muestra de estudio y la histórica.....	125
Tabla 35: Comparación del tipo de trasplante y trasplantes previos recibidos entre la muestra de estudio y la histórica.	125
Tabla 36: Comparación evolutiva de los parámetros bioquímicos entre ambos grupos.	127
Tabla 38: Factor de estrés (tomado de Souba y Wilmore) ¹⁵⁸	148

Índice de Figuras

Figura 1: Vías metabólicas de los ácidos grasos omega 3 y omega 6.....	27
Figura 2: Tipo de trasplante recibido por pacientes tratados con emulsión lipídica mixta con omega 3.	90
Figura 3: Métodos utilizados para el cálculo de las necesidades calóricas diarias de pacientes que recibieron la emulsión lipídica mixta con omega 3.....	94
Figura 4: Tipo de trasplante recibido por pacientes tratados con emulsión lipídica con MCT.....	104
Figura 5: Métodos utilizados para el cálculo de las necesidades calóricas diarias de pacientes que recibieron la emulsión lipídica con MCT.	108
Figura 6: Niveles de colesterol total en el grupo de estudio y en el grupo histórico comparados evolutivamente.....	129
Figura 7: Niveles de triglicéridos en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.....	130
Figura 8: Niveles de GOT en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.	131
Figura 9: Niveles de GPT en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.	132
Figura 10: Niveles de GGT en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.	133

Figura 11: Niveles de bilirrubina en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.....	134
Figura 12: Niveles de glucemia en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.....	135
Figura 13: Niveles de plaquetas en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.....	136
Figura 14: Niveles de proteínas totales en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.	137
Figura 15: Niveles de albúmina en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.....	138
Figura 16: Niveles de prealbúmina en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.....	139
Figura 17: Niveles de PCR en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.	140

Abreviaturas

- AA: ácido araquidónico.
- ACT: aporte calórico total.
- CT: colesterol total.
- DE: desviación estándar.
- DHA: ácido docosahexaenoico.
- EICH: enfermedad de injerto contra huésped.
- EPA: ácido eicosapentaenoico.
- FA: factor de actividad.
- GER: gasto energético en reposo.
- GET: gasto energético total.
- GGT: gamma-glutamyl transferasa.
- GOT: transaminasa glutámico oxalacética.
- GPT: transaminasa glutámico-pirúvica.
- HTA: hipertensión arterial.
- IMC: índice de masa corporal.
- kcal: kilocalorías.
- LCT: triglicéridos de cadena larga.

Índice y Abreviaturas

- MCT: triglicéridos de cadena media.
- N: tamaño muestral.
- NE: nutrición enteral.
- NP: nutrición parenteral.
- OMS: Organización Mundial de la Salud.
- PCR: proteína C reactiva.
- PT: proteínas totales.
- RIQ: rango intercuartil.
- RNPT: recién nacido pretérmino.
- TG: triglicéridos.
- ω : omega.

1 Introducción

Introducción

Para conseguir un adecuado estado nutricional, es necesario asegurar el aporte de los nutrientes requeridos que en la infancia permitirá un adecuado crecimiento y desarrollo. Cuando estas necesidades energéticas o de nutrientes no pueden ser cubiertas por vía digestiva, deben asegurarse mediante la nutrición parenteral (NP), que consiste en la administración de los nutrientes y de las demandas específicas por vía venosa a través de un acceso vascular.

La NP, por tanto, está indicada en la corrección de estados nutricionales deficientes o como prevención de situaciones de desnutrición secundaria a patología, ya sea digestiva o extradigestiva, cuando no se puedan administrar los nutrientes por vía digestiva, o en pacientes que se prevea que no serán capaces de obtener aportes nutricionales suficientes por vía oral o enteral por un periodo de tiempo superior a 5 días (menor tiempo en el caso de neonatos o cuando ya existe un estado de desnutrición previo).

Pese a las mejoras progresivas, tanto en la calidad de estas soluciones nutritivas artificiales como en la técnica de administración, existe una importante morbilidad asociada a su uso, por lo que es imprescindible un control cuidadoso para evitar complicaciones. Este control debe ser tanto clínico como analítico.

Aunque, tradicionalmente, el motivo que más ha preocupado en el uso de la NP ha sido que el aporte energético fuera insuficiente para

alcanzar la recuperación y desarrollo del paciente, en la actualidad, los principales esfuerzos se centran en evitar un desequilibrio entre los nutrientes administrados y, por tanto, en impedir las consecuencias a las que llevaría un exceso o alteración de éstos^{1,2}.

Las alteraciones bioquímicas más frecuentes del aporte insuficiente, suelen ser la hipoglucemia, hipofosforemia e hipocalcemia. En cambio, el exceso de nutrientes, puede dar lugar a hiperglucemia e hipertrigliceridemia. Ésta última se produce cuando la capacidad plasmática de aclaramiento lipídico no es suficiente^{1,2,3}. En cualquier caso, el aporte de lípidos debe formar parte de las soluciones de NP por varios beneficios de los que hablaremos más adelante.

La alteración de la función hepática aparece en más del 50% de los pacientes que han requerido NP durante dos o más semanas, y en la mayoría de las ocasiones es autolimitada, restableciéndose una función hepática normal cuando el enfermo comienza una alimentación enteral y la NP se retira. Pero en los casos en los que la NP se necesita durante mucho tiempo, pueden manifestarse alteraciones hepáticas importantes y, en ocasiones, irreversibles^{1,2,4}.

El componente lipídico de las soluciones de NP parece influir en la seguridad del tratamiento, que es superior con las emulsiones mixtas de triglicéridos de cadena larga (LCT) y de cadena media (MCT) y las basadas en aceite de oliva, éstas últimas debido a que aportan ácido oleico, mejoran los niveles de vitamina E y disminuyen la peroxidación lipídica^{1-3,5}. Sin embargo, recientemente han aparecido en el mercado nuevas soluciones que contienen aceite de pescado, ricas en ácidos grasos (AG) omega 3, con las que se ha objetivado una aparente disminución en la alteración hepática, asociada a un efecto antiinflamatorio^{4,6}.

Aunque en adultos ya se han empleado AG omega 3 en estos casos determinados en los que el metabolismo lipídico está alterado^{4,7-9}, en pediatría, aun no existe suficiente experiencia clínica.

1.1 Ácidos grasos: definición y clasificación

Un **AG** es una molécula orgánica de naturaleza lipídica, formada por una cadena hidrocarbonada lineal y un grupo carboxilo en su extremo, es un ácido orgánico que se encuentra presente en las grasas. La esterificación de tres AG con una molécula de glicerol da lugar a los triglicéridos (TG), que es la forma fundamental en que se transportan y almacenan las grasas.

Los AG pueden clasificarse en función de su longitud y saturación que determinan sus propiedades físicas, químicas y metabólicas. En función de la longitud de cadena, se diferencian en AG de cadena corta (6 o menos átomos de carbono), de cadena media (de 8 a 12) o de cadena larga (más de 12 átomos de carbono). En función de su saturación se distinguen ácidos grasos saturados, que tienen exclusivamente enlaces simples entre sus átomos de carbono, e insaturados que poseen uno o más enlaces dobles en su cadena según sean monoinsaturados o poliinsaturados respectivamente. Existen tres grupos de AG según la posición de su doble enlace: El primer grupo posee su único doble enlace entre el carbono 9 y 10, constituyen la familia de los omega 9 (ω 9) y su principal componente es el ácido oleico. El segundo grupo tiene su primer doble enlace entre los carbonos 6 y 7, se identifican como pertenecientes a la familia omega 6 (ω 6) y su principal componente es el ácido linoleico. Por último, el tercer grupo lo constituyen los AG que poseen su primer doble enlace entre los carbonos 3 y 4, reciben el nombre de familia omega 3 (ω 3) y el más importante es el ácido α -linolénico.

1.1.1 Ácidos grasos poliinsaturados

Los ácidos linoleico y α -linolénico son esenciales para los mamíferos ya que no pueden ser sintetizados por el organismo y deben incorporarse por medio de la dieta. Los derivados de estos AG (se denominan AG poliinsaturados de cadena larga (LCPUFAS)).

Los LCPUFAS son importantes componentes de las membranas celulares del sistema nervioso central y de los fotorreceptores retinianos, afectando a sus propiedades, como la permeabilidad, fluidez, los procesos de transporte y los receptores de membrana, y confiriendo una función plástica y estructural^{4,10,11}. Por ello, mejoran la agudeza visual y la capacidad cognitiva, al formar parte de células de la retina y del sistema nervioso central, modifican la expresión génica por uniones a receptores nucleares, como los PPARs (receptores activados de proliferación de peroxisomas), y ejercen funciones bioactivas^{5,10,12}.

Debido a todas estas ventajas, los LCPUFAS se han dado como complemento por vía enteral, y ya forman parte de muchas de las fórmulas infantiles existentes en el mercado¹³⁻¹⁵.

Ambas series de LCPUFAS, ω 3 y ω 6, son precursores de síntesis de eicosanoides. Los ω 6, son precursores de mediadores proinflamatorios, y los ω 3 ejercen efectos antagonistas de la inflamación. Ambas familias de AG, junto al ácido oleico (ω 9), comparten y compiten por el mismo sistema enzimático de elongasas y desaturasas.

En la serie ω 3, el AG básico es el ácido α -linolénico. A partir de desaturaciones y elongaciones, por la acción de la alfa-6- desaturasa, elongasa y alfa-5- desaturasa, se metaboliza a ácido eicosapentanoico (EPA), que da lugar a los eicosanoides de las series 3 y 5. Tras sufrir una nueva desaturación y elongación (por la alfa-4-desaturasa y elongasa), el EPA se metaboliza a ácido docosahexaenoico (DHA), que se concentra sobre todo en cerebro y retina, siendo ambos importantes constituyentes de las membranas celulares, y por tanto, fundamentales para el desarrollo. Estos precursores de eicosanoides, generan prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos, a través de la acción de las enzimas cox y lipox, ejerciendo un efecto antiinflamatorio al disminuir las citoquinas proinflamatorias.

En la serie ω 6, el ácido linoleico es el AG inicial. Por medio de una desaturación (alfa-6-desaturasa) se metaboliza a ácido di-homo-gamma-

linolénico (DGLA), y a partir de una nueva desaturación y elongación (por las enzimas alfa-5-desaturasa y elongasa), a ácido araquidónico (AA). El AA es un constituyente de los fosfolípidos de la membrana celular y precursor de prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos.

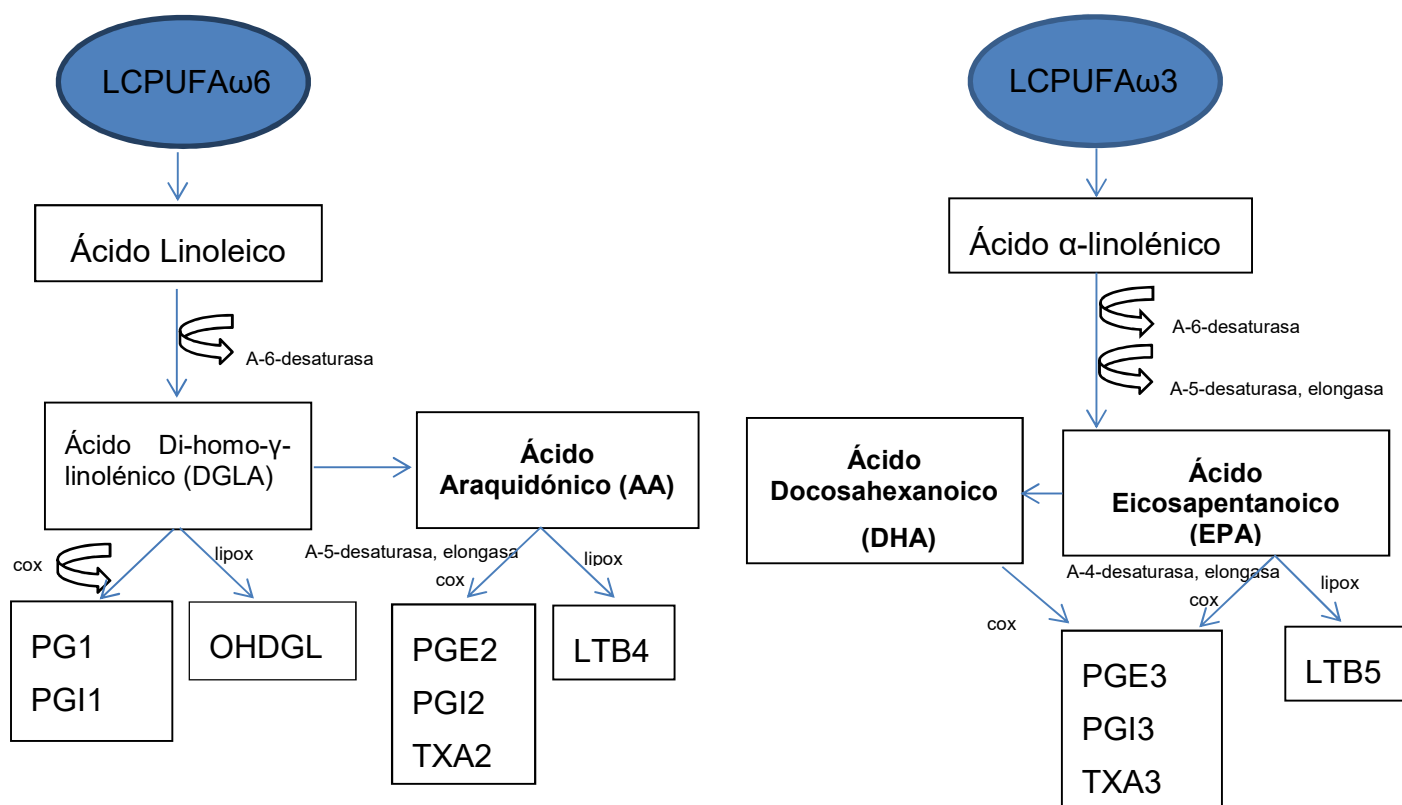


Figura 1: Vías metabólicas de los ácidos grasos ω 3 y ω 6.

Basados en las propiedades de estos AG de la serie ω 3, se han usado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias^{4,5}.

Debido a las complicaciones secundarias al uso de las emulsiones lipídicas clásicas a base de aceite de soja, se han desarrollado como alternativa nuevas emulsiones lipídicas que incluyen ω 3. Con esto se pretende disminuir el aporte de LCPUFAS de la serie ω 6, y así la respuesta inflamatoria e inmune, la peroxidación lipídica y el daño hepático, sin necesidad de suspender la NP o disminuir los lípidos en la misma^{11,16-18}. Estas emulsiones lipídicas con ω 3 incluyen EPA y DHA, que ejercen

efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores. Los efectos antiinflamatorios se deben a su interferencia con el ácido araquidónico y consecuentemente a la producción de eicosanoides, lo que hace que disminuyan las citoquinas proinflamatorias¹⁹. Además, estos LCPUFAs son capaces de afectar tanto a la inmunidad celular como humoral, al comprometer la expresión de ciertos genes en las células inmunitarias, lo que da lugar al efecto inmunomodulador.

Las emulsiones ricas en ω 3, permiten una rápida incorporación de LCPUFA ω 3 en los fosfolípidos de membranas celulares de leucocitos, aumentando la relación de LCPUFAs ω 3: ω 6 en distintos tipos celulares y desplazando los LCPUFA ω 6 de las membranas celulares de células inmunes, una de las causas principales de modulación de la inflamación sistémica²⁰⁻²¹.

El DHA se caracteriza por su habilidad de modificar la actividad de los leucocitos, disminuir la expresión del factor nuclear Kappa B (NF- κ B) (controlando la expresión de genes proinflamatorios) y de los receptores activados por proliferadores peroxisomales γ (PPAR- γ), las moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM-1) y E-selectina, disminuir la producción de citoquinas y favorecer la síntesis de mediadores de protectinas y resolvinas de la serie D y E^{22,23}. Además, las emulsiones lipídicas que incorporan aceite de oliva aportan α -tocoferol, un antioxidante que se relaciona entre otros, con un efecto antitumoral^{24,25}.

El efecto antiinflamatorio ha sido demostrado, entre otros autores, por Mayer et al.⁶ quienes, en monocitos de pacientes sépticos, demostraron la disminución de producción de interleucinas (IL) 1, 6 y 8 sin afectar la síntesis de la citocina antiinflamatoria IL-10. En otros dos estudios de este mismo autor, más colaboradores^{26,27}, informaron de una disminución significativa en la producción de factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-10 de monocitos cultivados, en pacientes sépticos que recibieron emulsión lipídica mixta con ω 3, en comparación con otro grupo que recibió exclusivamente aceite de soja.

Barbosa et al.²⁸ demostraron una disminución significativa de los niveles en plasma de IL-6 e IL-10 en una cohorte que recibió aceite de pescado, rico en ω 3, como emulsión lipídica. Wang et al.²⁹ demostraron que, en pacientes con pancreatitis aguda, existió un aumento en los niveles de IL-10 y en los niveles de HLA-DR (antígeno leucocitario humano), además de una disminución en los niveles de proteína C reactiva (PCR). Por el contrario, Frieseke et al.³⁰ concluyeron que la administración de una emulsión lipídica mixta con ω 3 (LCT + MCT + aceite de pescado), en pacientes con inflamación sistémica, no tuvo efecto sobre los marcadores inflamatorios como IL -6 ni en la expresión de HLA-DR en monocitos.

Estas emulsiones lipídicas alternativas para la NP han sido desarrolladas como monoterapia a base de aceite de oliva o pescado, o mediante mezcla de distintos aceites^{31,32}.

1.2 Emulsiones lipídicas en la nutrición parenteral

La **recomendación de añadir emulsiones lipídicas** en una NP se basaría en:

1. Asegurar el aporte de los AG esenciales en el organismo: las soluciones lipídicas son fundamentales para el suplemento de AG esenciales, por lo que, para evitar su déficit, se recomienda usarlas durante al menos 7 días. La cantidad de AG ω 6 (ácido linoleico) a administrar para prevenir el déficit de ácidos grasos esenciales, será de 0,1 a 0,25 g/kg/día, y los de ω 3 (ácido α -linolénico) de 0,02 a 0,05 g/kg/día^{1,5}.
2. Aumentar la densidad calórica de la mezcla: debido a su gran densidad calórica (9 Kcal/gramo), permite administrar una elevada energía en un volumen pequeño.
3. Disminuir la osmolaridad de la solución.
4. Evitar la administración de altas cantidades de glucosa y sus efectos secundarios (hiperglucemia, alteraciones hepáticas,

riesgo de complicaciones infecciosas, aumento de la producción de CO₂).

5. Aumentar la estabilidad físico-química de la mezcla.

Los lípidos administrados en una NP, deberían proporcionar el 25-40% de las calorías no proteicas. Las recomendaciones de estos aportes, oscilan entre 1-3 g/kg/día, en función de la edad y de la patología del paciente. Un exceso de lípidos puede afectar la respuesta inflamatoria y aumentar el estrés oxidativo en algunos pacientes, aumentando la producción de radicales libres y disminuyendo las defensas antioxidantes enzimáticas y metabólicas, pudiendo dar lugar a la muerte celular³³⁻³⁵. Con el fin de disminuir el daño hepático secundario al uso de emulsiones lipídicas, se han utilizado dosis más restringidas de lípidos en la NP (entre 0,5-1 g/kg/d) aunque suficientes para asegurar un aporte adecuado de ácidos grasos esenciales, ya que dosis mayores a 1 g/kg/día en ciertas situaciones clínicas se asocia a un aumento de los parámetros bioquímicos de colestasis y alteración de la función hepática³⁶⁻⁴¹.

Colomb et al.⁴² fueron los primeros en estudiar y objetivar, en el año 2000, una mejoría del daño hepático tras restringir el uso de lípidos en una cohorte de 10 niños que presentaban 23 episodios de colestasis (en 13 casos asociados con trombocitopenia) durante un periodo de 10 años, observando cómo resolvía y normalizaba la bilirrubina en 17 de los episodios. Con estos datos concluían que el suplemento lipídico era uno de los factores de riesgo de la colestasis secundaria a NP, y que la prevención de la colestasis podría realizarse disminuyendo la dosis de administración de lípidos.

Otro estudio realizado por Cober et al.⁴³ en el año 2012, evaluó la eficacia de la restricción lipídica en 31 neonatos con daño hepático secundario a NP, comparando dos cohortes de pacientes que recibieron emulsión lipídica con aceite de soja a distintas dosis (3 g/kg/día y 1 g/kg/día). De ellos, el 42% de los pacientes con restricción lipídica tuvieron resolución de la colestasis, y el 10% de los pacientes que recibieron la dosis

estándar ($p= 0,013$), sin objetivarse diferencia en la antropometría entre ambos grupos.

Sánchez et al.³⁹, utilizaron una cohorte de pacientes pediátricos quirúrgicos, que recibieron emulsión lipídica en la NP a distintas dosis y observaron una disminución de la incidencia del daño hepático en el grupo con restricción lipídica. Por ello, recomendaban considerar la restricción lipídica de forma temprana en la NP en pacientes pediátricos quirúrgicos, con el fin de prevenir el daño hepático secundario.

Rollins et al.⁴¹ llegaron a una conclusión similar. En su estudio, incluyeron 28 neonatos (con una edad gestacional mayor o igual a 26 semanas) que recibieron NP tras una cirugía durante al menos cuatro semanas. Los pacientes fueron aleatorizados y se dividieron en dos grupos. Al primero se le administró dosis de lípidos de 1 g/kg/día y, al segundo 3 g/kg/día, siendo el resto del aporte similar en ambos grupos. El aumento de la concentración de bilirrubina directa al finalizar el tratamiento con respecto al valor basal, fue menor en el grupo con restricción lipídica con respecto al otro grupo ($p= 0,04$). Sin embargo, el Z score del peso aumentó más en el grupo que recibió la dosis estándar. En ninguno de los grupos se objetivó déficit de ácidos grasos.

También existen diversos estudios que comparan grupos de pacientes pediátricos con fallo intestinal que recibieron dosis de lípidos diferentes (2-3 g/kg/día frente a 1 g/kg/día) en la NP, apreciando que la dosis restringida podía prevenir el daño hepático secundario^{39,41,44}.

Hay algunos autores en contra de utilizar la restricción lipídica para prevenir o tratar el daño hepático secundario al uso de NP pues, aunque puede ser beneficioso para este fin en algunos pacientes, el limitar las grasas en niños, sobre todo en recién nacidos pretérminos (RNPT), puede tener consecuencias y afectar al desarrollo cerebral. Esta susceptibilidad al déficit de DHA de los RNPT ocurre debido a su propia inmadurez por las menores concentraciones de la enzima desaturasa (que convierte el ácido

α -linolénico en DHA), y a que la transferencia de los DHA ocurre en el tercer trimestre de gestación^{45,46}.

Otros autores no han encontrado beneficios sobre la función hepática al restringir la dosis de lípidos administrados en la NP. Levit et al.⁴⁷ estudiaron dos cohortes de RNPT que recibieron distintas dosis de emulsión lipídica a base de aceite de soja, sin objetivar diferencias en la incidencia de colestasis (definida como bilirrubina directa mayor o igual al 15% de la bilirrubina total) entre ambos grupos de pacientes, siendo la p de 0,45. Tampoco observaron cambios en cuanto a la antropometría de los pacientes.

Nehra et al.⁴⁸ también compararon dos cohortes de pacientes pediátricos que recibieron dosis de lípidos diferentes a base de aceite de soja, para estudiar la incidencia de colestasis o de daño hepático en pacientes con fallo intestinal, y tampoco encontraron diferencias entre ellos. Los autores concluyeron que la restricción de lípidos a base de aceite de soja, no prevenía o retrasaba la afectación de la función hepática.

Se aconseja emplear soluciones al 20%, por su menor contenido en fosfolípidos que se ha relacionado con una menor elevación de los TG, formación de partículas de aclaramiento lento y en consecuencia, el riesgo de patología cardiovascular^{1,2}.

Las emulsiones lipídicas, deberán emplearse con especial precaución si existe una alteración del metabolismo lipídico o ante determinadas circunstancias y/o enfermedades, tales como infecciones graves, insuficiencia hepática, trombocitopenia... en las que los aportes lipídicos han de disminuirse a 0,5-1 g/kg/día, para evitar las potenciales complicaciones, asegurando el aporte de ácidos grasos esenciales necesarios para el organismo^{1,2,5}. En estos pacientes críticos, el aporte de glucosa no debería ser mayor del 50-60% de la energía total administrada.

La NP, y con ella las emulsiones lipídicas, deberá mantenerse hasta que se consiga una adecuada transición a nutrición enteral (NE), es decir,

cuando los aportes enterales sean al menos de 2/3 de los requerimientos nutricionales^{1,2}.

1.2.1 Tipos de emulsiones lipídicas:

Existen diversos tipos de aceites vegetales disponibles para utilizar como infusión lipídica en NP. Las emulsiones lipídicas pueden administrarse de forma conjunta a los aminoácidos e hidratos de carbono (soluciones ternarias) o en perfusión separada de las soluciones binarias (mezcla de aminoácidos e hidratos de carbono, junto con los micronutrientes), utilizando un acceso venoso.

Los tipos de grasas que se usan en la NP son los siguientes:

- **Aceite de soja:** contiene LCT. Asegura una cantidad suficiente AG esenciales.
- **Aceite de coco:** contiene MCT, que se oxida rápidamente.
- **Aceite de oliva:** proporciona AG monoinsaturados.
- **Aceite de pescado** contiene un alto contenido en LCPUFAS (EPA y DHA), que modula la respuesta inmune e inflamatoria.

La **vitamina E** (en su forma activa, α -tocoferol) tiene efecto antioxidante, protegiendo los AG insaturados contra el estrés oxidativo. Por tanto, el α -tocoferol, debería administrarse junto a emulsiones lipídicas para disminuir la peroxidación lipídica.

Mezclar distintos tipos de grasas en proporciones adecuadas, ofrece ciertas ventajas con respecto al uso exclusivo de LCT^{49,50}. Estas ventajas incluyen, niveles menores de TG durante la perfusión y un aclaramiento lipídico más rápido.

Por el momento, están disponibles las siguientes emulsiones lipídicas para uso parenteral^{5,51,52}.

1.2.1.1 Emulsión de triglicéridos de cadena larga (LCT)

La emulsión lipídica parenteral que se ha usado durante décadas, ha sido la de LCT, siendo su principal fuente el **aceite de soja**. Proporciona AG esenciales, aproximadamente el 60% de los AG totales. La proporción AG ω 6 (ácido linoleico) y ω 3 (ácido α -linolénico) es aproximadamente de 8:1, conteniendo bajas cantidades de AA. El elevado contenido de PUFA en estas proporciones, se asocia con un efecto inmunosupresor, por lo que muchos autores aconsejan no administrar exclusivamente emulsiones de aceite de soja en pacientes críticamente enfermos. Asimismo, se ha asociado como factor de riesgo para el desarrollo de colestasis hepática, aumentando el estrés oxidativo y favoreciendo el daño hepático. Este aceite tiene elevado contenido en γ -tocoferol, pero bajo contenido de **vitamina E** activa (α -tocoferol), por lo que se recomienda añadirlo a la emulsión.

1.2.1.2 Emulsión de triglicéridos de cadena larga (LCT) + triglicéridos de cadena media (MCT)

Mezcla a partes iguales triglicéridos de cadena larga (LCT), provenientes de aceite de soja, con triglicéridos de cadena media (MCT) provenientes de aceite de coco. Contiene, por tanto, la mitad de la concentración de PUFA de las emulsiones puras de LCT y su misma proporción ω 6 y ω 3 (8:1). En cambio, los MCT proporcionan una fuente rápida de energía, al ser oxidados con mayor rapidez por las mitocondrias, mostrando un aclaramiento metabólico más rápido que los LCT.

1.2.1.3 Emulsión de LCT + MCT aleatoriamente esterificados

Emulsión similar a la anterior, pero en la que los TG están aleatoriamente esterificados, distribuyéndose al azar en la molécula en una proporción equimolecular. Reciben el nombre de “lípidos estructurados” y sólo están disponibles en preparados de NP multicompartimental.

1.2.1.4 Emulsión de LCT + aceite de oliva

La mezcla de aceite de soja con aceite de oliva, en relación 4:1, proporciona un alto contenido de AG monoinsaturados (ácido oleico) y de alfa tocoferol. Los AG monoinsaturados, son menos susceptibles de peroxidación lipídica que los LCPUFAS. Esta mezcla, contiene un contenido en LCPUFA en proporción ω 6- ω 3 de 9:1⁵³.

1.2.1.5 Aceite de pescado

Otro tipo de emulsión lipídica es la utilizada a partir de aceite de pescado, que al contener AG ω 3 en altas cantidades, ejerce un efecto modulador de la respuesta inmune e inflamatoria. Diversos estudios, han demostrado que su uso, puede disminuir la gravedad^{11,54,55} de las infecciones y los niveles de transaminasas hepáticas, bilirrubina, LDH y lipasa^{4,18,53,56,57}.

Como cualquier nuevo tratamiento que se introduce, el uso de aceite de pescado en NP, puede tener efectos secundarios que aún no han sido claramente definidos. Uno de ellos, según algunos estudios, podría ser la aparición de anemia. La incorporación de los PUFAS ω 3 en las membranas celulares de los hematíes, podría hacerlos susceptibles de quedar atrapados en la circulación esplénica y ser destruidos. Sin embargo, otros estudios con evidencia significativa, contrarían esta posibilidad^{4,58-60}.

1.2.1.6 Emulsión de LCT + MCT + aceite de pescado

El aceite de pescado está presente en otras emulsiones que contienen además mezcla de MCT y LCT, en proporción 1:5:4. Los datos clínicos disponibles como resultado del uso de esta mezcla son aun limitados.

1.2.1.7 Emulsión de LCT + MCT + aceite de oliva + aceite de pescado

La solución disponible actualmente contiene estos aceites en proporción 30:30:25:15, con suplemento de vitamina E (α -tocoferol).

Según recomendaciones de expertos, el ratio adecuado de AG ω 6/ ω 3 es de 4:1 a 2:1⁶¹. Esta solución, contiene un ratio de 2,5:1 y, por tanto, esta emulsión lipídica sería la que más se aproxima a las recomendaciones.

En pacientes pediátricos se está comenzando a utilizar desde hace pocos años, observando resultados beneficiosos en estudios publicados, la mayoría realizados en RNPT y neonatos^{10,16,57,62-74}.

En la siguiente tabla se resume la composición de diferentes emulsiones lipídicas⁷⁵:

Tabla 1: Composición de emulsiones lipídicas.

	Intralipid 20%®	Lipofundina MCT/LCT 20%®	Clinoleic 20%®	Omegaven®	SMOFlipid 20%®	Lipoplus 20%®
Aceite de soja (g/L)	200	100	40	-	60	80
MCT (g/L)	-	100	160	-	60	100
Aceite de oliva (g/L)	-	-	-	-	50	-
Aceite de pescado (g/L)	-	-	-	100	30	20
Vitamina E (mg α -tocoferol/L)	17-23	200	30	150-296	200	190+/-30
Lecitina (g/L)	12	12	12	12	12	12
Glicerol (g/L)	22,5	25	22,5	25	25	25
Palmítico (%)	10	6	12		9	6
Oleico (%)	25	12	64		28	9
Linoleico (%)	54	26	17		19	23
α -Linolénico (%)	8	4	3		2	4
Ácido Araquidónico (%)	1	0,5	0,5		0,5	-
EPA (%)	-	-	-		2	3
DHA (%)	-	-	-		2	2
Agua por emulsión	1000 ml	1000 ml	1000 ml	1000 ml	1000 ml	1000 ml
pH	7-8	7,5-8,5	7-8	7,5-8,7	7,5-8,8	6,5-8,5
Osmolaridad (mOsm/kg)	315	380	270		380	410
Energía total (Kcal/L)	2000	1950	2000	1120	2000	1910
Comercialización en España	1966	1991	1998		2005	2005

1.3 Efectos secundarios y contraindicaciones de las emulsiones lipídicas

El uso prolongado de NP está relacionado con riesgos y complicaciones significativas, incluyendo principalmente la alteración de la función hepática y **la enfermedad hepática asociada a NP**. Su incidencia varía entre un 25 a un 60% en niños que han recibido NP prolongada (más de un mes de tratamiento), dependiendo del criterio seguido para su diagnóstico⁷⁶⁻⁷⁸, siendo más evidente en RNPT o de bajo peso y en pacientes con enfermedades gastrointestinales asociadas.

La cantidad de lípidos a administrar, debe adaptarse en función de las necesidades del paciente, procurando que la mezcla sea equilibrada como ya se ha comentado anteriormente. Los aportes máximos diarios y la velocidad de infusión varían con la edad¹. Los niveles de TG deben mantenerse por debajo de 250 mg/dl en lactantes y 400 mg/dl en niños mayores¹. Cuando los valores de TG superan estas cifras está indicado suspender su administración, aunque antes pueden mejorar con la disminución de los aportes y con el ciclado de la NP.

La manifestación más común de enfermedad hepática en la población pediátrica es la colestasis^{79,80} y como factores de riesgo implicados influyen la prematuridad, la edad, la ausencia de alimentación enteral, los procedimientos quirúrgicos, la sepsis, el intestino corto y la enterocolitis necrosante^{78,79,81-84}. La definición menos estricta de enfermedad hepática es un aumento de bilirrubina directa > 2 mg/dl con respecto al valor basal, sin que existan otras causas de enfermedad hepática.

Su desarrollo se relaciona con un aumento de la morbilidad y, si no se revierte de forma temprana, puede dar lugar a fibrosis hepática, fallo hepático e incluso la muerte^{36,85}. Por tanto, los niveles de TG y de función hepática (transaminasas, gammaglutamiltransferasa (GGT) y bilirrubina), han de ser evaluados regularmente.

Aunque aún no se sabe con exactitud por qué se produce la enfermedad hepática a consecuencia de un tratamiento con NP, parece que la etiología es multifactorial: la **ausencia de ingesta** de alimentos por vía enteral, además de que puede ocasionar un **déficit de nutrientes**, produce una disminución en las hormonas contrarreguladoras, disminuyendo como consecuencia el **flujo biliar**, y ejerciendo los ácidos biliares un efecto tóxico, además de ocasionar un déficit añadido de nutrientes al dificultar la digestión de las grasas. Hay tres factores determinantes que favorecen su desarrollo en cuanto al soporte nutricional se refiere: la fuente de ácidos grasos, el contenido de fitoesteroles y la dosis de lípidos administrada (ya vista en el apartado anterior)^{16,36,84}.

En muchas de las patologías que precisan NP, existe un estado de **infección y/o inflamación**, a partir del cual se liberan citoquinas proinflamatorias, pudiendo resultar alterada la secreción de bilis y ocasionar, por tanto, **hiperbilirrubinemia y colestasis**. Además, las **especies reactivas de oxígeno** pueden producir daño celular^{4,86}.

La **predisposición genética** de los pacientes y las **impurezas** en los productos parenterales, también pueden ser otros factores que contribuyan al desarrollo de enfermedad hepática. Las emulsiones lipídicas parenterales exclusivas de aceite de soja, al aumentar la producción de ácido araquidónico y sus derivados proinflamatorios, parece aumentar el estrés oxidativo, favoreciendo el daño hepático y la colestasis, más que otro tipo de emulsiones^{3,4,65}.

Otra complicación relativamente frecuente asociada al uso de NP es el **el síndrome de sobrecarga grasa**, que se ha relacionado con la captación de partículas de lípidos exógenos por el sistema reticuloendotelial. Puede ser debido a una sobredosis de infusión lipídica, producida por una velocidad de infusión demasiado rápida o, a pesar de mantener una adecuada velocidad de infusión lipídica, por cambios en las condiciones clínicas del paciente, tales como empeoramiento de la función renal, infecciones, enfermedades concomitantes como enfermedad injerto contra huésped, procesos inflamatorios, administración de ciertos fármacos como corticoides o ciclosporina y la propia capacidad individual genética para el metabolismo lipídico.

Los signos y síntomas que puede originar son: hiperlipidemia, fiebre, hepatoesplenomegalia, con o sin ictericia, daño hepático agudo, alteraciones en el hemograma, como anemia, leucopenia, trombocitopenia o reticulocitosis, trastornos de la coagulación, hipoalbuminemia, acidosis metabólica, hemólisis, coagulación intravascular diseminada, o síndrome de respuesta sistémica inflamatoria. Si este estado se perpetúa en el tiempo, se puede llegar incluso al coma y la muerte^{1,2,5,75}. Si objetivamos algunos de estos síntomas, la infusión lipídica deberá ser interrumpida, acción normalmente suficiente para revertirlos.

Para evitar este tipo de complicaciones, entre otras, las emulsiones lipídicas no estarán indicadas por tanto en: hiperlipidemia grave, insuficiencia hepática grave, coagulopatía grave, acidosis metabólica e insuficiencia renal grave sin posibilidad de hemofiltración o diálisis^{2,5,75}.

1.4 Tratamiento y prevención de la enfermedad hepática asociada con NP

Los tratamientos tradicionales, se han basado en el ciclado de la NP, el ajuste de los nutrientes para evitar su sobrecarga, la restricción o disminución del aporte de lípidos, sobre todo de las emulsiones basadas en aceite de soja, y el tratamiento médico con agentes coleréticos, siendo el principal el ácido ursodeoxicólico. También se ha visto una mejoría cuando se suma el inicio de la NE^{1,2,5,36}.

Recientemente se han objetivado beneficios con emulsiones lipídicas de aceite de pescado para el tratamiento de la enfermedad hepática asociada a NP¹⁰.

En los últimos 20 años se han realizado diversos estudios en animales y humanos que demuestran el papel de los LCT, principal componente del aceite de soja, en la patogénesis y evolución del daño hepático. El aceite de soja contiene gran cantidad de fitoesteroles, que pueden alterar la homeostasis de los ácidos biliares y del colesterol y contribuir al desarrollo de colestasis⁸⁷⁻⁹². Además, sumado a su elevado contenido en LCPUFAs ω 6 y su escasez en antioxidantes, hacen que se potencie la inflamación y el daño hepático⁹³⁻⁹⁴.

Existen diversos estudios, aunque apenas en niños o neonatos, que han demostrado que el uso de emulsiones lipídicas mixtas, que incluyen ω 3 a partir de aceite de pescado, disminuyen la morbilidad y mortalidad de los pacientes, y que evita el desarrollo de colestasis. Esto es debido a que los componentes de estos aceites son menos hepatotóxicos que el aceite de soja y otros aceites vegetales, a que contienen menor cantidad de

fitoesteroles y a que añade LCPUFA ω 3, a partir del aceite de pescado, y α -tocoferol a partir del aceite de oliva.

Ng et al.⁹⁵ investigaron en lechones la función del α -tocoferol y de los fitoesteroles en el mecanismo de resolución del daño hepático asociado a NP tras administrar emulsión lipídica con aceite de pescado. La adición de α -tocoferol al aceite de soja administrado en la NP, previno del daño hepático que se observó cuando se administraba únicamente aceite de soja. Por el contrario, al añadir fitoesteroles al aceite de pescado administrado en la NP, no provocó daño hepático, persistiendo el papel protector de los ω 3 del aceite de pescado.

Un estudio similar, aunque con distinta conclusión, realizado por El Kasmi et al.⁹² demostró que una emulsión lipídica rica en ω 3, a partir de aceite de pescado, prevenía el daño hepatocelular y la colestasis. Sin embargo, la adición de estigmasterol (el fitoesterol más abundante en el aceite de soja), en el aceite de pescado, abolía este efecto, causando daño hepático en modelos de ratón.

A partir de estos resultados se comenzaron a realizar estudios con aceite de pescado en monoterapia, y posteriormente con emulsiones lipídicas mixtas con MCT, LCT, aceite de pescado y aceite de oliva. Gura et al.⁵⁶ fueron los primeros en informar de su efecto en el manejo del daño hepático asociado a NP en dos RNPT, que presentaban niveles de bilirrubina directa > 3 mg/dl mientras recibían emulsión lipídica con aceite de soja. Esta emulsión se sustituyó por emulsión lipídica con aceite de pescado, resolviéndose la colestasis a pesar de continuar el tratamiento con NP. Posteriormente, este mismo grupo publicó varios estudios similares en el que demostraban los beneficios de las emulsiones lipídicas con aceite de pescado en el tratamiento o prevención de la colestasis⁹⁶⁻⁹⁷.

Premkumar et al.⁹⁸ objetivaron resolución de la colestasis en lactantes de 6 meses con daño hepático asociado a NP, tras administrar aceite de pescado como emulsión lipídica. De un total de 57 pacientes, el 82,5% resolvió la colestasis. En 2014, estos autores ampliaron el estudio

con un mayor tamaño muestral ($n=97$)⁹⁹, de los cuales el 86% resolvieron la colestasis. En ambos estudios, la edad gestacional, fue indirectamente proporcional al grado de colestasis.

Nandivada et al.¹⁰⁰ realizaron un estudio con 51 niños menores de 12 años, con daño hepático secundario al uso de NP (definida como niveles de bilirrubina directa mayor a 2 mg/dl y sin otros diagnósticos de enfermedad hepática), resolviéndose la colestasis tras la administración de aceite de pescado (a dosis de 1 g/kg/d) en el 76% de los pacientes.

De Meijer et al.¹⁰¹ compararon el aceite de pescado como emulsión lipídica en monoterapia con la terapia combinada, observando resolución de la colestasis 7 veces más rápido en los pacientes que habían recibido monoterapia.

Giraldo et al.⁸⁰ analizaron una muestra de 33 pacientes, con una mediana de edad de 2 meses, que dividieron en dos grupos: pacientes con colestasis (bilirrubina directa mayor o igual a 2 mg/dl) y pacientes con alteración de las pruebas hepáticas (alteración de dos o más de las siguientes: GOT, GPT, GGT, bilirrubina total o fosfatasa alcalina). En ambos grupos se administró emulsión lipídica con aceite de pescado en la NP durante al menos 8 días. Al finalizar el estudio, observaron que el 82,4% de los pacientes con colestasis inicial la resolvieron o mejoraron. Sin embargo, los pacientes con alteración de las pruebas hepáticas tuvieron progresión a colestasis en el 18,8%, sin poder concluir un efecto claro sobre ellos.

Manzanares et al.¹⁰² realizaron un metaanálisis, con 10 estudios aleatorizados realizados en adultos y a partir de los cuales concluyeron que el aceite de pescado podría tener un efecto beneficioso en pacientes críticos, con disminución de la estancia hospitalaria, el desarrollo de infecciones nosocomiales y el tiempo de ventilación mecánica.

Zhao et al.¹⁰³ realizaron en 2015 un metaanálisis en RNPT, en el que observaron cómo aumentaban los niveles de DHA en los pacientes que recibían aceite de pescado. Sin embargo, no objetivaron beneficios o

aumento de las complicaciones en estos pacientes comparados con un grupo control. En estos estudios parece que se puede administrar emulsión lipídica a base de aceite de pescado como monoterapia de forma segura para los pacientes y sin el riesgo de desarrollar déficit de AG esenciales, lo que conferiría un aumento en la supervivencia y una disminución del daño hepático.

Sin embargo, existen diversos estudios que critican el uso de la emulsión lipídica con aceite de pescado en monoterapia. Al ser rico en DHA, AA y EPA, y relativamente escaso en α -linolénico y ácido linoleico, existe riesgo de desarrollar déficit de ácidos grasos esenciales. Hay estudios que apoyan la teoría de que este tipo de emulsión lipídica no favorece el desarrollo de déficit de ácidos grasos esenciales, al suministrar un aporte suficiente^{18,71,80,96,104-106}.

El uso aislado de aceite de pescado en la emulsión lipídica, también puede producir coagulopatías, debido a que su alto contenido en EPA, compite con el AA como un sustrato por la enzima ciclooxigenasa, inhibiendo la producción del factor protrombótico del AA¹⁰⁷. El EPA y el AA tienen efectos distintos en la distribución de fosfolípidos en las membranas plaquetarias, que pueden afectar tanto a su respuesta a la exposición del colágeno como a la agregación plaquetaria^{108,109}.

Dicken et al.¹¹⁰ documentó un caso aislado de sangrado en un niño, tras cambiar el catéter venoso central mientras recibía emulsión lipídica con aceite de pescado por daño hepático, que atribuyó a este tratamiento, aunque no tuvieron en cuenta otros posibles factores como la alteración hepática o sistémica. Otro estudio realizado en cerdos por Turner et al.¹¹¹ llegó a la conclusión de que existía una disfunción plaquetaria secundaria al uso de esta emulsión lipídica.

Por el contrario, en un estudio aleatorizado en el que se administraba emulsión lipídica con aceite de pescado en la NP en pacientes críticos¹⁰⁴, no se objetivaron diferencias en los episodios de sangrado ni en las necesidades de transfusiones con respecto a los pacientes que no

recibieron esta emulsión lipídica. En varios estudios realizados^{11,18,30,41,96,101,104,105,112,113} en los que se midieron la coagulación o los episodios de sangrado, no se objetivó un aumento de estas variables atribuible a la emulsión lipídica con aceite de pescado.

No obstante, se requieren más estudios para poder determinar el riesgo de sangrado en la población pediátrica secundario a emulsiones lipídicas con aceite de pescado como monoterapia.

Aunque existen diversos estudios que comparan el efecto de los AG ω 3 (administrados en la NP a partir de emulsión lipídica a base de aceite de pescado), existen muy pocos trabajos que analicen el efecto de las emulsiones lipídicas mixtas en la NP sobre el daño hepático y su evolución en niños, siendo la mayoría de ellos realizados en neonatos.

En algunos estudios, que han utilizado modelos de ratón con esteatosis secundaria al uso de NP, se comparó el efecto de distintas emulsiones lipídicas para su resolución. Por un lado, las emulsiones lipídicas mixtas, SMOFlipid® (aceite de soja 30%, MCT 30%, aceite de oliva 25% y aceite de pescado 15%) y ClinOleic® (aceite de oliva 80% y aceite de soja 20%), se compararon con aceite de soja y aceite de pescado recibidos en monoterapia. Todos los ratones, a excepción de los que recibieron la emulsión con aceite de pescado, mantuvieron la esteatosis después de 19 días de tratamiento. Aquellos que recibieron SMOFlipid® o ClinOleic® desarrollaron déficit de ácidos grasos esenciales. Existen muy pocos estudios en los que se evalúen las emulsiones lipídicas mixtas para el tratamiento del daño hepático asociado a NP. Muhammed et al.⁷⁸, utilizaron SMOFlipid® para tratar la ictericia e hiperbilirrubinemia secundarias al uso de NP en 8 niños, objetivando resolución en 5 de los 8 niños tratados.

Pawlik et al.¹¹⁴ investigaron el efecto de la adición de aceite de pescado a aceite de soja y de oliva con la incidencia de retinopatía. Estudiaron 60 recién nacidos de peso al nacimiento menor de 1250 g y los compararon con un grupo control (n = 70) que recibió emulsión lipídica con

aceite de soja y de oliva. Aunque no fue el objetivo del estudio, los investigadores objetivaron que los pacientes que recibieron la emulsión con aceite de pescado, tuvieron menos episodios de colestasis que el grupo que no lo recibió, objetivándose en este segundo grupo aparición de daño hepático con una frecuencia 6 veces mayor que en el primero.

Otros investigadores también han estudiado la eficacia y efecto de las mezclas lipídicas, encontrando una incidencia similar en el desarrollo de daño o alteración de la función hepática, independientemente de la emulsión lipídica utilizada en la NP. En un estudio realizado por Savini et al.²⁴, se compararon 5 emulsiones lipídicas distintas (aceite de soja; MCT y aceite de soja; aceite de soja, MCT, de oliva y de pescado; de soja y de oliva; y de soja, MCT y de pescado) en una cohorte de 144 RNPT, iniciándose al nacimiento y manteniéndose durante 21 días. En 3 pacientes en total se objetivó alteración de la función hepática: uno del grupo que recibió aceite de soja y MCT, otro del grupo que recibió aceite de soja, MCT y aceite de pescado y por último un paciente del grupo que recibió aceite de soja, MCT, aceite de oliva y aceite de pescado. A las 6 semanas, no se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la función hepática. Además, un metaanálisis realizado en 2014¹¹⁵, que recogía la revisión de 9 estudios realizados en niños, informaba de que no existían evidencias claras de que el uso de emulsiones lipídicas mixtas en la NP, tuviera beneficios sobre la alteración de la función hepática (medidos a partir de niveles de bilirrubina y triglicéridos) ni en la incidencia de infecciones, comparado con emulsiones lipídicas de aceite de soja.

En un estudio realizado en 2013¹¹³, se comparó la incidencia de aparición de alteración hepática a través de un estudio aleatorizado, en el que 10 pacientes recibieron aceite de soja, y 9 pacientes aceite de pescado, encontrando una aparición de colestasis menor a la esperada, que no permitió hacer comparaciones entre ambos grupos. No hubo diferencias significativas en cuanto a la bilirrubina directa máxima detectada, y en cuanto a los pacientes tratados con aceite de pescado, no aumentó el riesgo de coagulopatía, complicaciones infecciosas, hipertrigliceridemia ni

afectación del neurodesarrollo. Ninguno de los pacientes desarrolló déficit de ácidos grasos esenciales. Aunque la cohorte investigada tuvo un tamaño muestral muy pequeño.

Por otro lado, parece que las emulsiones lipídicas que incluyen ω 3, reducen la estancia hospitalaria¹¹⁶.

Se requieren más estudios e investigaciones de las emulsiones lipídicas mixtas para determinar la seguridad y posibles beneficios que puede tener sobre la función hepática y la evolución de los pacientes que precisan NP durante periodos prolongados de tiempo.

1.5 Monitorización de la función hepática

Como ya se ha descrito en apartados anteriores, el daño hepático es una complicación frecuentemente producida por el uso de emulsiones lipídicas en la NP. Esta complicación se puede detectar de forma temprana mediante la realización de analíticas rutinarias, una vez iniciado el tratamiento con NP.

Parece haber una relación entre el uso de emulsiones lipídicas, y por consiguiente de la dosis lipídica administrada, y los niveles de TG y CT. Además, estos niveles de TG puede correlacionarse con niveles de bilirrubina directa (directamente proporcional a los niveles de TG) y de albúmina (inversamente proporcional a los niveles de TG) como marcadores de daño hepático y del estado nutricional.

Casi toda la grasa ingerida o aportada se hace en forma de TG, cuyos niveles están estrechamente vinculados al de CT. Cuando existen niveles elevados de TG en sangre (hipertrigliceridemia) indica un trastorno en el balance de grasas aportadas, en el almacenamiento, en su uso o en la excreción de las mismas, indicando como tal una mala homeostasis metabólica¹¹⁷. A pesar de que existen estudios que demuestran que suplementos orales con ω 3 a base de aceite de pescado mejoran los

niveles de CT sérico¹¹⁸⁻¹²⁰, su efecto por vía parenteral es aún desconocido. Incluso hay autores que piensan que su administración por vía intravenosa podría producir un retraso en la lipólisis, lo que causaría un aumento a corto plazo de los niveles de TG¹²¹.

Aunque apenas existen estudios que investiguen la influencia de las emulsiones lipídicas sobre el CT, hay algunos que informan de una mejoría de los niveles de TG tras administrar emulsión lipídica a base de aceite de pescado en comparación con la de aceite de soja^{18,56,97} y que se relacionan con la sustitución de los LCPUFA $\omega 6$ por LCPUFA $\omega 3$. Estos LCPUFA $\omega 3$ tienen la habilidad de disminuir la síntesis hepática de TG^{122,123}, efecto que es coadyuvado por la disminución significativa de los ácidos esteárico y palmítico, AG saturados y monoinsaturados, necesarios en la lipogénesis. La disminución en la síntesis de TG, conlleva un menor desarrollo de esteatosis y, por tanto, una disminución de la inflamación hepática¹²⁴. Como consecuencia de todo esto, existe la hipótesis de que los niveles de PCR disminuirían.

Le et al.¹²⁵ estudiaron los cambios producidos en los ácidos grasos y en el perfil lipídico en pacientes pediátricos (n=79 y mediana de edad de 3 meses) con colestasis secundaria a NP (emulsión lipídica a base de aceite de soja), que fueron tratados con emulsión lipídica a base de aceite de pescado. Objetivaron una mejoría significativa en los niveles séricos de CT, LDL, VLDL y TG, así como de los niveles de bilirrubina total y PCR (*Tabla 2*).

Tabla 2: Tomado de Le et al.¹²⁵ Resumen de los efectos de la emulsión lipídica a base de aceite de pescado en los niveles séricos de bilirrubina, PCR y perfil lipídico.

Variable	1ª medición (mg/dl)	Última medición (mg/dl)	p
Bilirrubina total (Mediana y RIC)	7,9 (5 – 13)	0,5 (0,3 – 1,3)	< 0,0001
Bilirrubina directa (Mediana y RIC)	5,4 (3,5 – 8,5)	0,2 (0,1 – 0,6)	< 0,0001
TG (Mediana y RIC)	147 (100 – 223)	71 (50 – 108)	< 0,0001
PCR (Mediana y RIC)	1,3 (0,6 – 2,8)	0,2 (0,1 – 0,5)	< 0,0001
CT (Media y DE)	138,7 (± 56,1)	114,2 (± 33,8)	< 0,001
HDL (Media y DE)*	28 (± 17,8)	32,5 (± 15,3)	0,087
LDL (Media y DE)**	83,4 (± 44,6)	63,6 (± 32,7)	< 0,001
VLDL (Media y DE)***	31,7 (± 16,1)	16,5 (± 9,7)	< 0,001

*HDL: colesterol de alta densidad; **LDL: colesterol de baja densidad; ***VLDL: colesterol de muy baja densidad.

La bilirrubina directa es un marcador utilizado para diagnosticar y monitorizar el daño hepático secundario a NP, como expresión de la función excretora del hígado que se altera en la colestasis.

Calkins et al.¹⁰⁴ realizaron un estudio en pacientes pediátricos en el que analizaron la normalización de la bilirrubina directa en pacientes con daño hepático secundario a NP. En un primer grupo de 10 pacientes, cambiaron la emulsión lipídica inicial con aceite de soja por emulsión lipídica de aceite de pescado, observando normalización de la bilirrubina directa en el 75% de los pacientes después de 17 semanas de tratamiento, con descenso de los mismos desde la octava semana. Estos resultados los compararon con un grupo control histórico de 20 pacientes en los que se continuó con la emulsión lipídica inicial de aceite de soja. En este grupo control el 6% de los pacientes normalizaron los niveles de bilirrubina directa en el mismo periodo de tratamiento.

En otro estudio realizado en 2012⁷⁸, se analizaron 8 pacientes pediátricos con ictericia e hiperbilirrubinemia secundarias a NP, que

recibieron emulsión lipídica mixta (SMOFlipid®) para ver su evolución. Cinco de los 8 pacientes normalizaron los niveles de bilirrubina sérica tras 6 meses de tratamiento con esta emulsión lipídica. No se analizaron los niveles de transaminasas.

Lam et al.⁶⁸, en un estudio doble ciego y aleatorizado, compararon la evolución de daño hepático en dos cohortes de neonatos tratados con dos emulsiones lipídicas diferentes a las mismas dosis. El grupo control (n=7) tratado con emulsión lipídica con aceite de soja, y el grupo casos (n=9) con emulsión con aceite de pescado en monoterapia. Aunque no objetivaron diferencias en la edad de aparición de daño hepático ni en su resolución, en el grupo que recibió emulsión lipídica con aceite de soja se observó un aumento significativo en los niveles de bilirrubina directa y de GPT frente al grupo control. El estudio fue terminado de forma prematura debido a un aumento de la mortalidad en el grupo casos (2 muertes). Ninguna muerte se produjo en el grupo control.

Pichler J et al.¹²⁶ estudiaron los cambios producidos en los marcadores analíticos de función hepática en una cohorte de 127 niños de 0 a 16 años (mediana de edad 6 años), al comparar tratamiento lipídico con aceite de soja (Intralipid®) con emulsión lipídica mixta (Lipofundina® o SMOFlipid®). De estos pacientes, 56 fueron tratados con Lipofundina® y 71 con SMOFlipid®. Del total de 127 pacientes, 53 iniciaron NP por primera vez, y 74 ya habían recibido tratamiento previo con Intralipid®. Durante el tratamiento, los niveles de GOT y GPT disminuyeron significativamente en los grupos que recibieron tratamiento con emulsión lipídica mixta, además de la GGT en el grupo tratado con SMOFlipid®. La incidencia de hiperbilirrubinemia también disminuyó de un 34% a un 24% en este segundo grupo. El índice de infecciones, el recuento sanguíneo, y los niveles de CT y TG fueron iguales en ambos grupos de tratamiento. Los autores concluyeron que la adición de MCT a emulsiones lipídicas con aceite de soja estaba asociada con una mejoría de la función hepática, existiendo incluso una mejoría mayor cuando también se añadía aceite de oliva y de pescado.

El estado proteico de un individuo se ve reflejado bioquímicamente por las proteínas totales, la albúmina y la prealbúmina. Todos ellos son marcadores bioquímicos de la síntesis hepática, e indica el estado nutricional y el balance anabólico o catabólico del sujeto. Ambas se ven disminuidas cuando existe limitación del aporte proteico, daño hepático o estrés, siendo la prealbúmina más sensible a estos cambios, ya que su vida media es de 24-48h, frente a los 20 días de la albúmina. Esto hace de la prealbúmina un marcador más fiable de los estados de desnutrición.

Algunos autores documentan la elevación de la GGT y la fosfatasa alcalina como marcadores tempranos de colestasis^{36,106,127-129}. La GGT es una enzima que se encuentra en el hígado, mayoritariamente, y conductos biliares, entre otros tejidos, por lo que su elevación nos puede indicar la aparición de daño hepático o de colestasis. Habitualmente es la primera enzima hepática que aumenta cuando existe alteración de los canalículos biliares, lo que hace de ella también la más sensible.

Hoffmann KM et al.¹³⁰ estudiaron los potenciales efectos hepatoprotectores de la emulsión lipídica SMOFlipid® en niños que habían recibido quimioterapia. Se analizó de forma retrospectiva a 15 pacientes oncológicos pediátricos que habían recibido tratamiento con SMOFlipid® y se compararon con un grupo control que había recibido emulsión lipídica con aceite de soja. Se analizaron los valores bioquímicos al ingreso, y a los días 7 y 14. Ninguno de los pacientes desarrolló colestasis. En el grupo tratado con SMOFlipid® no se observaron diferencias significativas de los marcadores bioquímicos, en cambio en el grupo control, los niveles de GGT se elevaron de forma significativa durante el tratamiento. Concluyeron que el uso de emulsiones lipídicas con aceite de soja en niños que reciben quimioterapia podía aumentar los niveles de GGT.

En el hígado se producen múltiples reacciones de transaminación, pero las dos únicas transaminasas con valor clínico de función hepática son la GOT (también llamada aspartato aminotransferasa, ASAT) y GPT (o alanina aminotransferasa, ALAT), esta última más específica de daño hepático debido a que se localiza casi exclusivamente en el hepatocito. Su

vida media es de 48h y 18h respectivamente, lo que nos servirá como control y evolución del daño hepático. A pesar de ello, sus niveles pueden no relacionarse con la gravedad de la lesión, aunque la enfermedad o daño hepático sí es la causa más frecuente de su ascenso sérico.

Klek S et al.¹³¹ realizaron un estudio multicéntrico en adultos, aleatorizado controlado en 73 pacientes con fallo intestinal que requirieron NP durante 4 semanas. A 34 de ellos se les administró como emulsión lipídica SMOFlipid® y a 39 Intralipid®. Al comparar ambos grupos, los niveles de GOT, GPT y bilirrubina total fueron significativamente menores en el grupo tratado con SMOFlipid®. También se valoraron los efectos adversos graves ocurridos, encontrando también diferencias significativas (2 episodios en el grupo tratado con SMOFlipid® frente a 8 pacientes del grupo control).

Puder et al.¹⁸ realizaron un estudio en neonatos en el que comparaban la evolución de pacientes tratados con emulsión lipídica a base de aceite de pescado (n=42) y de aceite de soja (n= 49), ambos en monoterapia. En él se demostró disminución significativa en los niveles séricos de bilirrubina total y de GPT en el grupo que recibió emulsión con aceite de pescado, mientras que en el grupo que recibió emulsión con aceite de soja, estos niveles aumentaron. En cuanto a los niveles de TG tuvieron un ascenso menor en el primer grupo, siendo también significativo. En cambio, se objetivó un ascenso significativo en el recuento plaquetario en el grupo de tratamiento con emulsión de aceite de pescado, con respecto al segundo grupo.

Dai et al.¹³² realizaron un metaanálisis en 2016, en el que se incluyen ensayos clínicos aleatorizados que comparaban emulsiones lipídicas a base de aceite de oliva o emulsiones lipídicas mixtas (aceite soja, MCT, de pescado y de oliva) con emulsiones lipídicas clásicas de aceite de soja. Recogieron un total de 9 estudios realizados en población pediátrica, con un tamaño muestral de entre 18 y 78 pacientes, de los cuales 7 fueron realizados en RNPT^{10,50,62,133-136} (dos de ellos compararon la emulsión lipídica mixta con SMOFlipid® con emulsión lipídica a base de soja)^{10,62} y

dos realizados en niños^{57,137} (uno comparaba SMOF lipid® con aceite de soja)⁵⁷. A partir de ellos concluyeron que las emulsiones lipídicas con ω 3 a base de aceite de oliva aumentaban los niveles de fosfatasa alcalina; y las emulsiones lipídicas mixtas (SMOFlipid®) producían una menor elevación de los niveles séricos de GOT y fosfatasa alcalina que aquellas a base de aceite de soja, sin observarse otros cambios significativos en el resto de parámetros. Además, se observaron concentraciones más elevadas en sangre de ácido oleico y menores de LCPUFAs ω 6 (ácido α -linolénico y ácido araquidónico) en los pacientes que recibieron emulsiones lipídicas con ω 3.

2 Hipótesis

Hipótesis

Una emulsión lipídica que mezcle MCT, LCT, aceite de oliva y aceite de pescado en proporción 30:30:25:15 sería tan segura y bien tolerada en pacientes pediátricos como las infusiones lipídicas tradicionales, usadas previamente en nuestro centro, consistentes en mezcla de LCT y MCT. Además, gracias a su contenido en ω 3, EPA y DHA que aporta el aceite de pescado, podría mejorar el perfil hepático y lipídico de dichos pacientes.

3 Justificación

Justificación

El tratamiento con NP prolongada cursa con frecuencia con enfermedad hepática asociada a NP. La emulsión lipídica clásicamente utilizada ha sido la de LCT a partir del aceite de soja que, debido a su elevado contenido en AG $\omega 6$ parece ser uno de los factores que principalmente afecta en esta patología.

Debido a los potenciales beneficios que parecen tener las emulsiones lipídicas mixtas con AG $\omega 3$, tanto por su actuación bioquímica, disminuyendo la respuesta inflamatoria e inmune, como por los resultados obtenidos en estudios realizados principalmente en adultos y neonatos, creemos que su uso en población pediátrica podría mejorar la función hepática y la evolución de los pacientes que las reciban.

En pacientes complejos y graves, como es el caso de pacientes oncológicos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, estas diferencias podrían hacerse más notables.

4 Objetivos

Objetivos

4.1 Objetivo principal

Estudiar en pacientes sometidos a trasplante hematopoyético con NP si la evolución de los niveles de triglicéridos, transaminasas, gamma glutamiltranspeptidasa y bilirrubina, en aquellos tratados con emulsión lipídica de LCT+ MCT+ aceite de oliva + aceite de pescado, fue similar a la de un grupo control histórico de similares características que recibieron la emulsión lipídica de LCT+ MCT.

4.2 Objetivos secundarios

Valorar si existió en el grupo de intervención con respecto al histórico:

- Disminución del tiempo de hospitalización.
- Mejoría en la antropometría.
- Disminución del número de complicaciones.

5 Material y Métodos

Material y Métodos

5.1 Ámbito del estudio

La población estudiada fue tratada en el Servicio de Oncología y Trasplante hematopoyético del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, centro de referencia del Sistema Nacional de Salud para trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico infantil.

5.2 Diseño del estudio

Estudio observacional retrospectivo de una serie histórica y otra de estudio.

5.3 Individuos, periodo de estudio y tamaño muestral

Pacientes de 0 a 18 años, sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos en la Unidad de Oncología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, y que precisaron soporte nutricional con NP durante el ingreso del trasplante, entre los años 2013 y 2015, ambos inclusive.

El estudio se realizó en dos fases. La serie histórica (grupo histórico), recibió emulsión lipídica LCT/MCT (01 Enero 2013 - 31 Diciembre 2013), mientras que la serie de estudio (grupo de intervención),

recibió emulsión lipídica mixta con ω 3, que incluía LCT+ MCT+ aceite de soja + aceite de pescado (01 Enero 2014 - 31 Diciembre 2015).

La emulsión lipídica mixta con ω 3 se comenzó a utilizar en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús en el año 2014. Previamente, se empleaba una solución LCT/MCT. Para obtener el tamaño muestral del grupo de estudio (casos), se tomó un periodo de 2 años naturales desde la fecha en la que se inició el uso de la emulsión mixta y luego se incluyó una cohorte histórica de tamaño muestral similar, siendo suficiente un año natural para alcanzarlo.

5.4 Criterios de inclusión

Pacientes de entre 0 a 18 años, sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en la Unidad de Oncología del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, durante el tiempo de estudio mencionado, y que precisaron soporte nutricional con NP que contenía lípidos, durante el ingreso del trasplante, por un periodo de tiempo mayor o igual a 7 días.

5.5 Criterios de exclusión

- NP que no incluía emulsión lipídica.
- Duración de NP menor a 7 días.
- Hipersensibilidad o alergia conocida a las proteínas de pescado, huevo o soja.
- Hiperlipidemia grave previa al inicio del tratamiento: cifras de TG mayores o iguales a 400 mg/dl).
- Alteración hepática grave: niveles de GOT, GPT o GGT mayores o iguales a 200 U/l.

- Alteraciones de la coagulación sanguínea: tiempo de protrombina mayor a 20 segundos.
- Insuficiencia renal grave sin posibilidad de hemofiltración o diálisis.
- Shock agudo.
- Contraindicaciones generales de una terapia de perfusión.
- Inestabilidad clínica.
- Acidosis metabólica: pH menor a 7,3 y/o bicarbonato (HCO_3) menor a 20 mEq/l.

5.6 Variables incluidas en el estudio

1. Sexo.
 - Variable dicotómica.
 - Valores: masculino / femenino.
2. Fecha de nacimiento.
 - Variable tipo fecha.
3. Edad en el día del trasplante (día 0).
 - Variable cuantitativa continua.
 - Unidad: años en expresión decimal.
4. Peso al ingreso: peso recogido el primer día de ingreso.
 - Variable cuantitativa continua.
 - Unidad: kilogramos.
5. Peso al alta: peso recogido el día en el que el paciente se fue de alta.
 - Variable cuantitativa continua.

Material y métodos

- Unidad: kilogramos.
6. Talla o longitud.
- Variable cuantitativa continua.
 - Unidad: metros.
7. Índice de masa corporal (IMC) al ingreso: Peso tomado el primer día de ingreso medido en kg y dividido por la talla en metros al cuadrado.
- Variable cuantitativa continua.
 - Unidad: kg/m^2
8. Z score.
- Variable cuantitativa continua.
 - Calculado a partir de la cifra del valor de estudio menos su mediana, partido por la desviación estándar del parámetro analizado, según edad y sexo. Según el patrón de OMS.
 - Aplicado en peso, talla e IMC.
9. Diagnóstico principal de los pacientes que recibieron NP durante el episodio del trasplante.
- Variable cualitativa.
10. Tipo de trasplante.
- Variable cualitativa.
 - Valores:
 - Autólogo.
 - Alogénico.
 - 1. Haploidéntico.
 - 2. Familiar idéntico.
 - 3. No emparentado.
11. Número de trasplantes previos recibidos.
- Variable cuantitativa discreta.

- Valores: cero, uno, dos, tres o más.
12. Días de estancia hospitalaria: número de días de hospitalización, contados desde el día de ingreso para recibir el trasplante hasta el alta de dicho episodio.
- Variable cuantitativa discreta.
13. Duración de NP: días totales de NP recibida durante el ingreso del trasplante.
- Variable cuantitativa discreta.
14. Aparición de hipertrigliceridemia: tiempo transcurrido en número de días desde el inicio de la NP, hasta que se objetiva por primera vez aparición de cifras de TG mayores de 120 mg/dl.
- Variable cuantitativa discreta.
15. Duración de hipertrigliceridemia: número de días en los que las cifras de TG en plasma fueron mayores de 120 mg/dl.
- Variable cuantitativa discreta.
16. Actitud seguida para la resolución de la hipertrigliceridemia.
- Variable cualitativa.
 - Valores:
 - Ciclado de NP.
 - Suspensión de NP.
 - Disminución de los aportes de lípidos.
 - Suspensión total de los aportes de lípidos.
 - Uso de fármacos coleréticos.
17. Administración de NE por sonda, junto a la NP.
- Variable dicotómica.
 - Valores: Sí / No.

18. Grado de ingesta oral del paciente durante el tiempo que recibió la NP.

- Variable cualitativa.
- Valores:
 - Nula.
 - Mala.
 - Regular.
 - Buena.

19. Aporte calórico recibido.

- Variable cuantitativa continua.

20. Cantidad de nutrientes administrados en la NP: cantidad de lípidos, hidratos de carbono y proteínas.

- Variable cuantitativa continua.
- Unidad: gramos/kg/día.

21. Cumplimiento del soporte nutricional: porcentaje de NP administrada sobre el total indicado.

- Variable cuantitativa continua.

22. Modificación de la cantidad de nutrientes administrados en la NP.

- Variable dicotómica.
- Valores: Sí / No.

23. Suspensión de la emulsión lipídica por indicación clínica.

- Variable dicotómica.
- Valores: Sí / No.

24. Ciclado en la NP. Por defecto, todas las NP se comenzaron como una perfusión continua.

- Variable dicotómica.
- Valores: Sí /No.

25. NP administrada con volumen mínimo.
- Variable dicotómica.
 - Valores: Sí / No.
26. Tratamiento recibido con repercusión en el metabolismo lipídico y de los carbohidratos: tratamiento con glucocorticoides.
- Variable dicotómica.
 - Valores: Sí / No.
27. Tratamiento recibido con repercusión en el metabolismo lipídico y de los carbohidratos: tratamiento con ciclosporina.
- Variable dicotómica.
 - Valores: Sí / No.
28. Aparición de complicaciones.
- Variable cualitativa.
29. Aparición de complicaciones que pueden cursar con alteración de la función hepática (y por tanto de los niveles de transaminasas, perfil lipídico y bilirrubina).
- Variable cualitativa.
30. Aparición de complicaciones que habitualmente no cursan con alteración de la función hepática.
- Variable cualitativa.
31. Mortalidad temprana: fallecimiento hasta 6 meses después del día del trasplante (día 0).
- Variable dicotómica.
 - Valores: Sí / No.

5.7 Método seguido para la obtención de los datos

5.7.1 Edad el día del trasplante

La edad de los pacientes en el momento del trasplante fue calculada en el momento del estudio. Para ello se calcularon los años completos y meses cumplidos desde la fecha de nacimiento del paciente hasta el día en el que se realizó el trasplante, considerado como tal el “día 0”, obteniendo un valor de años con decimales.

5.7.2 Peso al ingreso

El peso al ingreso de los pacientes fue obtenido en la planta de hospitalización el mismo día que ingresaron, por el personal auxiliar de enfermería y registrado en las hojas de evolución de enfermería.

Se empleó una báscula clínica con precisión de 100 g. En los lactantes, se utilizó una báscula pesa-bebés digital con precisión de 10 g, y ajuste a cero seleccionable.

5.7.3 Peso al alta

Obtenido y registrado de la misma forma que al ingreso, pero en el momento del alta. Este dato no fue recogido en todos los pacientes.

5.7.4 Talla o longitud

La talla o longitud de los pacientes fue obtenida en la planta de hospitalización el mismo día que ingresaron, por el personal auxiliar de enfermería y registrado en las hojas de evolución de enfermería.

La talla o longitud (T) se obtuvo de la siguiente manera:

- En los mayores de 2 años se coloca al niño de pie, bien estirado, con los brazos dejados caer a lo largo del cuerpo y las piernas extendidas y juntas, bien pegado a la pared vertical sobre la que descansa el vástago del tallímetro. Se fija la posición de la cabeza de forma que el plano de

Franckfort quede horizontal y se utiliza el tallímetro® con precisión de 0,5 cm.

- En los menores de dos años, la longitud se mide con un tallímetro infantil con precisión de 0,5 cm. Se coloca al niño en decúbito supino, bien alineado, con las rodillas extendidas y los pies flexionados en ángulo recto y la cabeza se coloca firmemente contra el borde superior del tablero. Se desliza una pieza móvil sobre los pies hasta hacer tope con ellos.

5.7.5 Diagnóstico principal

Se consideró como diagnóstico principal aquel que motivó el ingreso y por el cual se indicó trasplante de progenitores hematopoyéticos, recogiendo así en el informe de alta médico.

5.7.6 Tipo y número de trasplante

Tanto el tipo como el número de trasplantes previos recibidos, se obtuvo de la hoja de descripción del trasplante y del informe médico de alta.

Se definieron como trasplantes autólogos aquellos en los que donante y receptor eran la misma persona (en este caso el paciente tratado), y trasplantes alogénicos aquellos en los que donante y receptor eran distintas personas. Los trasplantes alogénicos se dividen en familiar (donante familiar) y no familiar (donante no emparentado) e idéntico y no idéntico. Dentro de los trasplantes alogénicos, por tanto, se diferenció en este estudio entre haplo idéntico (familiar no idéntico, en el que se comparte la mitad de los haplotipos), familiar idéntico (familiar en el que se comparte la totalidad de los haplotipos) y no emparentados (donante desconocido, no familiar, obtenido de Banco de donantes).

5.7.7 Grado de ingesta oral del paciente durante el tiempo que recibió la NP

Los alimentos que los pacientes tomaban en las distintas comidas del día, fueron registrados en las gráficas de evolución de enfermería

diariamente y durante todos los días de ingreso. Se consideró que la ingesta era nula cuando el paciente consumía un 0% de las kcal totales diarias recomendadas para su edad, peso y sexo; mala cuando la ingesta era de entre un 1 y un 33%; regular entre 34 y 66%; y buena entre el 67 y 100%.

5.7.8 Necesidades calóricas

Las necesidades calóricas diarias fueron calculadas mediante calorimetría indirecta o mediante fórmula de Schöfield (en mayores de 9 kg de peso), *Tabla 3*, o fórmula de Duro (en menores de 9 kg de peso), *Tabla 4*, en aquellos casos en los que la calorimetría indirecta no fue posible realizar, bien por el estado clínico del paciente o bien por la falta de disponibilidad de la misma.

A través de éstas, calorimetría o fórmulas, se obtuvo el gasto energético en reposo (GER), a partir del cual se calculó el aporte calórico total administrado (ACT). Este AT se obtuvo multiplicando el GER por un factor de actividad o estrés (de 1,1 a 1,3) según fuera el estado clínico del paciente.

Tabla 3: Fórmula de Schöfield utilizada para el cálculo del GER en mayores de 9 kg.

GER	Schöfield	
	Varones	Mujeres
> 9 kg -3 años	$0,167 \times \text{Peso} + 1517,4 \times \text{Talla} - 617,6$	$16,25 \times \text{Peso} + 1023,2 \times \text{Talla} - 413,5$
3-10 años	$19,6 \times \text{Peso} + 130,3 \times \text{Talla} + 414,9$	$16,97 \times \text{Peso} + 161,8 \times \text{Talla} + 371,2$
10-18 años	$16,25 \times \text{Peso} + 137,2 \times \text{Talla} + 515,5$	$8,365 \times \text{Peso} + 465 \times \text{Talla} + 200$

Tabla 4: Fórmula de Duro utilizada para el cálculo del GER en menores de 9 kg.

GER	Regla de Duro	
	Varones	Mujeres
	10,12 x Talla (cm) + 61,02 x Peso (kg) – 605,08	

5.7.9 Cantidad de nutrientes administrados en la NP y cambios en su prescripción

Una vez calculado el aporte calórico total diario a administrar en la NP, se calcularon las necesidades proteicas (11-15% del valor calórico total), las de grasa (25-30% del aporte calórico no proteico), y las de hidratos de carbono (70-75% del aporte calórico no proteico), en función del peso y la edad del paciente, calculando de este modo la cantidad de cada nutriente en g/kg/día. Para obtener estos datos y poder agregarlos a la hoja de cálculo se revisaron diariamente las prescripciones de NP realizadas en farmacia durante el tratamiento completo, en las que venían especificados dichos aportes, así como su volumen y si la perfusión era continua o intermitente (ciclada), prescribiéndose por defecto y salvo contraindicación, como perfusión continua en volumen mínimo. Se incluyó en la tabla de datos a analizar, si durante el periodo de infusión de la NP había habido modificación en la cantidad de nutrientes (aminoácidos, hidratos de carbono o lípidos), si hubo que suspender la emulsión lipídica o realizar ciclado en la NP, por indicación clínica.

Finalmente, a través de las hojas de evolución de enfermería, en las que el correspondiente enfermero asignado a la planta de oncología y encargado del paciente anotaba el volumen de NP administrado, se calculó el porcentaje de NP administrada sobre el total indicado.

5.7.10 Tratamiento recibido con repercusión en el metabolismo lipídico y de los carbohidratos

Se revisó, a partir de las hojas de tratamiento médico, el tratamiento que había recibido cada paciente a lo largo de su ingreso, y se incluyó en la tabla de datos aquellos que habían recibido tratamiento con glucocorticoides y/o con ciclosporina.

5.7.11 Aparición de complicaciones

Se consideraron como tales aquellas patologías que aparecieron como consecuencia del proceso de trasplante, recogidas como “diagnósticos secundarios” en el informe de alta médica del ingreso del trasplante. Estos datos se recogieron de manera global, y a su vez se dividieron en dos tipos: aquellas que podían cursar con alteración de la función hepática (y por tanto de los niveles de transaminasas, perfil lipídico y bilirrubina) y complicaciones que habitualmente no cursaban con alteración de la función hepática.

5.7.12 Mortalidad temprana

Se consideró como mortalidad temprana aquella ocurrida hasta 6 meses después del día del trasplante, y se obtuvo accediendo a la historia clínica de los pacientes, a través del programa informático *Hpdactor*[®] pues tras el alta de hospitalización, continuaron realizando revisiones en el Servicio de Oncología. La fecha del éxitus fue recogida en el momento del estudio.

5.8 Consideraciones sobre la metodología y seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio

Los pacientes recibieron las medidas de soporte habitual y adecuadas a su situación clínica.

Se inició NP cuando se preveía que el paciente no podría realizar una ingesta oral superior al 80% de sus necesidades calóricas durante un tiempo de 5 días o más, o menor tiempo si ya existía un estado de desnutrición. Aquellos que precisaron tratamiento con NP antes del 01 de enero del 2014, recibieron emulsión lipídica con LCT y MCT (Lipofundina®); mientras los pacientes que precisaron tratamiento con NP a partir de esa fecha, recibieron emulsión lipídica al 20% con LCT, MCT, aceite de soja y aceite de pescado (SMOFlipid®).

La NP se retiró cuando la ingesta oral del paciente superó los 2/3 de sus necesidades durante 1 a 3 días, fue necesario retirar el catéter venoso central o existieron complicaciones que contraindicaron su uso.

Durante la estancia hospitalaria de los pacientes, se monitorizó el estado clínico, el balance hídrico, el peso, la ingesta oral y el aporte de NP, que se recogieron diariamente en las gráficas de enfermería.

Dado el diagnóstico y la situación clínica de los pacientes, se realizaron análisis de sangre a diario, desde el día 0 hasta el alta. Al menos todos los valores fueron tomados en el día 0, semanalmente y al alta. Los parámetros que se analizaron en este estudio fueron los siguientes:

- Colesterol total y triglicéridos: semanalmente.
- Función hepática (GPT, GOT, GGT y bilirrubina total): a diario. La bilirrubina directa fue analizada en aquellos casos en los que se objetivó hiperbilirrubinemia.
- Hemograma (plaquetas): a diario.
- Coagulación (índice de protrombina, tiempo de cefalina y fibrinógeno): en función del estado clínico del paciente.
- Glucemia: a diario.
- Proteínas totales y albúmina: a diario.
- Prealbúmina: semanalmente.

5.9 Fuente de los datos

Los datos clínicos fueron obtenidos revisando los informes médicos a través del programa *Hpdoctor*[®], y rescatando las historias clínicas de Archivo, previa notificación y autorización de la Sección de Gastroenterología y Nutrición y del Servicio de Documentación Clínica, y de donde se obtuvieron su evolución, las hojas de tratamiento, las gráficas de enfermería y las hojas de prescripción de NP.

Los datos de laboratorio se obtuvieron a partir del programa informático *UNILABS*[®].

5.10 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo en cada grupo por separado. Así mismo, se realizaron comparaciones dentro del mismo grupo (intragrupos) y entre ambos grupos (intergrupos) de cada una de las variables descritas.

En cuanto a los datos de laboratorio, se tomó para su análisis los valores de las variables durante todos los días que recibieron NP, y se compararon los valores de cada paciente con su valor basal (día 1 de NP), a los 7 y 14 días del inicio de la NP, y al alta. Los resultados relativos a los datos de laboratorio fueron expresados en términos de la mediana y los cuartiles, debido a que muchas de estas variables presentaban distribuciones fuertemente asimétricas, y por lo tanto muy alejadas de la normalidad.

Las comparaciones intragrupos consistieron en evaluar dentro de cada cohorte la evolución temporal de cada una de las variables. Para cada variable se realizó una comparación global de los cuatro instantes descritos, así como comparaciones dos a dos entre los valores basales y los valores a la semana 1, a la semana 2 y al alta. La comparación global fue realizada mediante la prueba de Friedman, mientras que las

comparaciones dos a dos fueron realizadas mediante la prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

Por otro lado, las comparaciones entre grupos hacen referencia a la comparación de las evoluciones temporales observadas en los casos con las evoluciones temporales observadas en los controles. Estas comparaciones se realizaron mediante la prueba de Mann-Whitney.

Las variables cuantitativas que siguieron una distribución normal o muy próxima a la normal, fueron descritas con media y desviación estándar y comparadas con la prueba de la *t* de Student. Las variables con una distribución claramente asimétrica, fueron descritas mediante la mediana y el rango intercuartil, y comparadas con la prueba de Mann-Whitney.

Las variables cualitativas fueron descritas con frecuencias y porcentajes y comparadas con la prueba de asociación de Chi-cuadrado. En aquellos casos en los que la aproximación a la Chi-cuadrado podría no ser adecuada se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Todas las comparaciones fueron realizadas con un nivel de significación de 0.05.

Los análisis estadísticos mencionados se realizaron con el programa *R versión 3.3.1*.

5.11 Memoria económica

Este estudio es una iniciativa independiente del investigador principal, que no cuenta con financiación para su realización. Tiene un carácter observacional y descriptivo, y no va a suponer la realización de ningún procedimiento extraordinario. Ninguna de las personas que intervinieron en él recibieron compensación económica alguna por su participación en el mismo.

5.12 Aspectos éticos

- Declaración de Helsinki, BPC/ICH y legislación española vigente.

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con la última versión de la Declaración de Helsinki (www.wma.net), las Normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (GCP/ICH), y cumpliendo la legislación española vigente (<http://www.aemps.es/>).

- Consentimiento Informado:

Dado que se trata de un estudio retrospectivo basado en la revisión de historias clínicas consideramos que no era necesaria la obtención del consentimiento informado. Los pacientes que se comparan fueron tratados con dos emulsiones lipídicas con indicación en pediatría. El uso del producto con aceite de pescado en los pacientes en trasplante fue aprobado en su momento por la Comisión de Nutrición del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

- Confidencialidad:

El investigador se responsabilizó de conservar la información necesaria sobre cada paciente, de manera que las autoridades sanitarias pudieran tener acceso a dicha información, en el caso de que sea necesario, manteniendo confidencial el nombre del paciente. Esta información se deberá conservar de manera confidencial todo el tiempo que se estipule legalmente, según la legislación española.

Todos los datos fueron recopilados en una hoja de datos creada específicamente para este estudio. La identificación de cada paciente se realizó mediante un código numérico (que correspondía al número de inclusión en el estudio).

De acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos recogidos en el transcurso del estudio fueron y serán tratados de forma estrictamente confidencial

y fueron utilizados exclusivamente para el desarrollo y buen fin del estudio. En ningún caso se revelará la identidad de los pacientes si se publicaran los resultados del estudio.

- Seguro de responsabilidad civil.

Se trató de un estudio observacional en el que no se somete al paciente a ningún riesgo extraordinario con motivo de su participación en el estudio, por lo que la contratación de una póliza de seguro no se consideró necesaria.

- Comité de Ética de la Investigación (CEIC)

El CEIC del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid, debidamente constituido revisó el protocolo final aprobado. La decisión del CEIC relativa a la realización del estudio se entregó por escrito al investigador principal del estudio.

5.13 Referencias bibliográficas

Las referencias bibliográficas incluidas en el presente trabajo siguen las normas *Vancouver* para referencias bibliográficas, publicadas por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors*) actualizadas en abril de 2010¹³⁸.

5 Resultados

Resultados

5.1 Resultados generales

El periodo de estudio incluye tres años naturales, desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2015.

Se incluyeron en el estudio los datos de 64 pacientes en total, que precisaron NP durante 7 días o más durante el periodo de ingreso de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

De ellos, los pacientes incluidos entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2015 recibieron emulsión lipídica con aceite de soja (LCT) + aceite de coco (MCT) + aceite de oliva + aceite de pescado. Se incluyeron un total de 29 pacientes.

Por otro lado, se comparó con una cohorte histórica de pacientes incluidos entre el 1 de enero de 2013 y el 31 de diciembre de 2013, que recibieron emulsión lipídica con aceite de soja (LCT) + aceite de coco (MCT). Durante este periodo se incluyeron 36 pacientes.

5.2 Resultados de la muestra de intervención (o de estudio)

Se incluyeron un total de 29 pacientes en la muestra de intervención.

A estos pacientes se les administró la emulsión lipídica aceite de soja (LCT), aceite de coco (MCT), aceite de oliva y aceite de pescado en proporción 30:30:25:15.

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 8,77 años, con un rango de edad comprendido entre 0,5 años y 17,92 años y una DE de $\pm 5,55$ años. La mediana fue de 7,17 años.

En cuanto al sexo, 13 pacientes fueron varones (44,8%) y 16 pacientes mujeres (55,2%).

La mediana del tiempo de ingreso fue de 29 días, con un rango intercuartil (RIQ) de 15 días. Dado que esta variable no seguía una distribución normal no se realizó cálculo de la media. El tiempo mínimo de ingreso fue de 20 días y el máximo de 145 días.

5.2.1 Tipo de patología en la muestra de intervención

El diagnóstico principal, por el cual precisaron trasplante de progenitores hematopoyéticos, fue diverso. Los más frecuentes fueron la leucemia linfocítica aguda de células B y la leucemia mieloide aguda. En la *Tabla 5* se detallan el número y porcentaje de los distintos diagnósticos.

Tabla 5: Diagnóstico principal de los pacientes tratados con emulsión lipídica mixta con ω 3.

Diagnóstico	N	Porcentaje
Leucemia linfoide aguda de células B	7	24,1
Leucemia mieloide aguda	6	20,7
Leucemia linfoide aguda de células T	3	10,3
Sarcoma de Ewing	3	10,3
Tumor de Wilms	2	6,9
Talasemia mayor	2	6,9
Enfermedad autoinmune sistémica con mielodisplasia	1	3,4
Mucopolisacaridosis tipo I (Síndrome Hurler)	1	3,4
Linfoma Hodgkin	1	3,4
Leucemia mielomonocítica	1	3,4
Neuroblastoma	1	3,4
Tumor teratoide rabdoide	1	3,4
Total	29	100,0

En cuanto al tipo de trasplante que recibieron, nueve pacientes recibieron trasplante autólogo (31%) y 20 trasplante alogénico (69%). Dentro de los trasplantes alogénicos, cuatro fueron familiar idéntico (13,8% del total de los trasplantes, y 20% de los alogénicos); doce fueron haploidénticos (41,4% del total, y 60% de los alogénicos); y cuatro fueron no emparentados (13,8% del total, y 20% de los alogénicos). Estos resultados se resumen en la *Figura 2*.

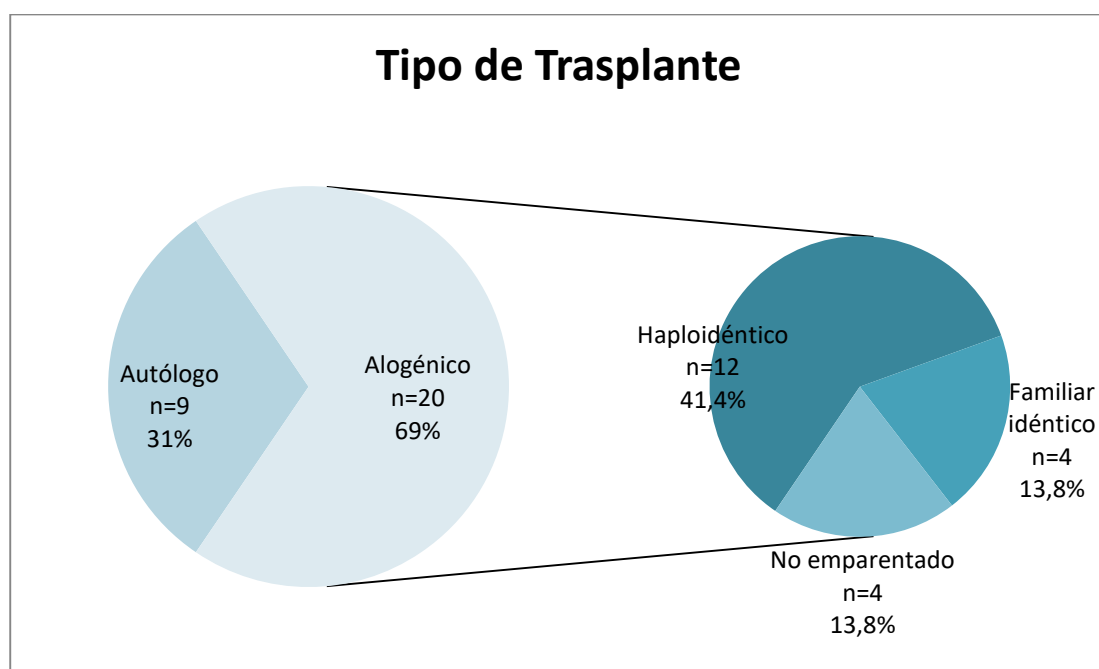


Figura 2: Tipo de trasplante recibido por pacientes tratados con emulsión lipídica mixta con ω 3.

Con respecto al número de trasplante de progenitores hematopoyéticos recibidos previamente al trasplante actual, en la *Tabla 6* se detallan estos datos, siendo la categoría más frecuente la de los pacientes (17; 58,6%) que no había recibido ningún trasplante con anterioridad. No hubo ningún paciente con tres o más trasplantes anteriores.

Tabla 6: Número de trasplantes previos recibidos en pacientes que recibieron emulsión lipídica mixta con ω 3.

Trasplantes previos	N	Porcentaje
0	17	58,6
1	1	3,4
2	11	37,9
3 o más	0	0
Total	29	100

5.2.2 Variables antropométricas y de ingesta de nutrientes de la muestra de intervención

Se recogió el peso (medido en kg) y la talla o longitud al ingreso (medido en metros). A partir de estos datos se calculó el índice de masa corporal (IMC), medido en kg/m^2 . Además, en 11 pacientes (37,9%) se recogió el peso al alta.

La media de peso al ingreso fue de 32,42 kg ($\pm 18,22$ DE), y el valor Z de $0,285 \pm 0,959$ DE.

La media de talla o longitud al ingreso fue de 1,270 m ($\pm 0,318$ DE) y el valor Z fue de $0,153 \pm 0,964$ DE.

La media del IMC al ingreso fue de $18,37 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 3,540$ DE), con un valor Z de $0,206 \pm 0,996$ DE.

De los pacientes en los que se recogió el peso al alta, la media fue de 34,52 kg ($\pm 21,06$ DE), con un Z de $0,251 \pm 1,004$ DE. En ellos, se consideró como talla al alta la misma que al ingreso, con una media de 1,28 cm ($\pm 0,383$ DE) y se calculó con estos datos el IMC al alta que fue de media de $18,64 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 2,739$ DE).

El resumen de estos resultados se muestra en la *Tabla 7*.

Tabla 7: Antropometría de los pacientes que recibieron emulsión lipídica con $\omega 3$.

Casos	Ingreso (Z)	N (%)	Alta (Z)	N (%)
Peso (kg)	32,42 (0,285)	29 (100%)	34,52 (0,251)	11 (37,9%)
Talla (m)	1,270 (0,153)	29 (100%)	1,28 (0,085)	11 (37,9%)
IMC (kg/m^2)	18,37 (0,206)	29 (100%)	18,64 (0,106)	11 (37,9%)

Resultados

Al ingreso, se objetivó normalidad antropométrica en 19 pacientes, sobrepeso en 4 pacientes, obesidad en 4 pacientes y desnutrición aguda moderada en 2 pacientes.

Entre los pacientes a los que se le recogió el peso al alta, 11 en total, 8 de ellos tenían normalidad antropométrica y 3 sobrepeso. Entre estos pacientes había uno que previamente había tenido desnutrición aguda moderada al ingreso, normalizando su estado nutricional al alta.

Para la clasificación del estado nutricional se siguieron las tablas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cuyos puntos de corte en función de la edad se reseñan en la *Tabla 8*.

Tabla 8: Clasificación de la OMS del estado nutricional en niños y adolescentes basado en la antropometría (ICD-11 mod.)^{139,140}.

Estado nutricional	Edad: Nacimiento a 60 meses ^{1,3}	Edad: 61 meses a 19 años ^{2,3}
	Indicadores y puntos de corte	Indicadores y puntos de corte
Obeso	Peso/Talla (o IMC para la edad) >3 DE	IMC para la edad >2 DE (2 DE aproximadamente IMC 30 kg/m ² a los 19 años)
Sobrepeso	Peso/Talla (o IMC para la edad) >2 a 3 DE	IMC para la edad >1 a 2 DE (1 DE aproximadamente IMC 25 kg/m ² a los 19 años)
Posible riesgo de sobrepeso	Peso/Talla (o IMC para la edad) >1 a 2 DE	No aplicable
Desnutrición aguda moderada	Peso/Talla (o IMC para la edad) <-2 a -3 DE	IMC para la edad <-2 a -3 DE
Desnutrición aguda grave	Peso/Talla (o IMC para la edad) <-3 DE	IMC para la edad <-3 DE
Desnutrición crónica moderada	Talla/Edad <-2 a -3 DE	Talla/Edad <-2 a -3 DE
Desnutrición crónica grave	Talla/Edad <-3 DE	Talla/Edad <-3 DE

* *Equivalencias Z-score y percentiles:* -3 DE = p 0,1; -2 DE= p 2,3; -1 DE= p 15,9; +1 DE = p 84,1; +2 DE = p 97,7; +3 DE = p 99.9.

Con respecto al tipo de soporte nutricional recibido, además de la NP, dos de los pacientes (6,9%) recibieron NE por sonda nasogástrica.

En cuanto al grado de ingesta oral durante el tiempo que recibieron la NP, como es obvio, todos los pacientes tuvieron una ingesta deficitaria en mayor o menor grado, como se reseña en la *Tabla 9*.

Tabla 9: Grado de ingesta de los pacientes que recibieron emulsión lipídica con ω 3.

Grado de ingesta	Pacientes	Porcentaje
Nula	5	17,2
Mala	22	75,9
Regular	2	6,9
Buena	0	0
Total	29	100

5.2.2.1 Variables relacionadas con la nutrición parenteral (muestra de intervención)

Para el cálculo de las necesidades calóricas diarias, en 8 pacientes (27,6%) se utilizó calorimetría indirecta para la medición del gasto energético en reposo (GER).

Entre los pacientes en los que se utilizó la calorimetría indirecta, 3 pacientes tenían normalidad antropométrica, uno de ellos con hipermetabolismo; 3 pacientes padecían sobrepeso; y 2 pacientes desnutrición aguda leve. Salvo el paciente que tenía hipermetabolismo, en el resto se objetivó un gasto ajustado. Para calcular el ACT se utilizó el GER, multiplicado por un factor de actividad (FA) de 1,1, a excepción del paciente con hipermetabolismo en el que no se aplicó. Estos datos se recogen en la *Tabla 10*.

Tabla 10: Calorimetría indirecta de pacientes que recibieron emulsión lipídica mixta con ω 3.

Antropometría	Calorimetría			Total
	Gasto ajustado (FA)	Hipometabolismo (FA)	Hipermetabolismo (FA)	
Normalidad antropométrica	2 (1,1)	0	1 (1)	3
Sobrepeso	3 (1,1)	0	0	3
Desnutrición aguda	2 (1,1)	0	0	2
Total	7 (1,1)	0	1 (1)	8

En el resto de pacientes se utilizó la fórmula de Schöfield o de Duro en función de la edad y el sexo utilizando el peso y la talla al ingreso (*Figura 3*). La fórmula de Schöfield se utilizó en mayores de 9 kg (n=20, 69%); y la fórmula de Duro en lactantes menores de 9 kg (n=1, 3,4%). Se utilizó un factor de actividad de 1,1 y 1,2.

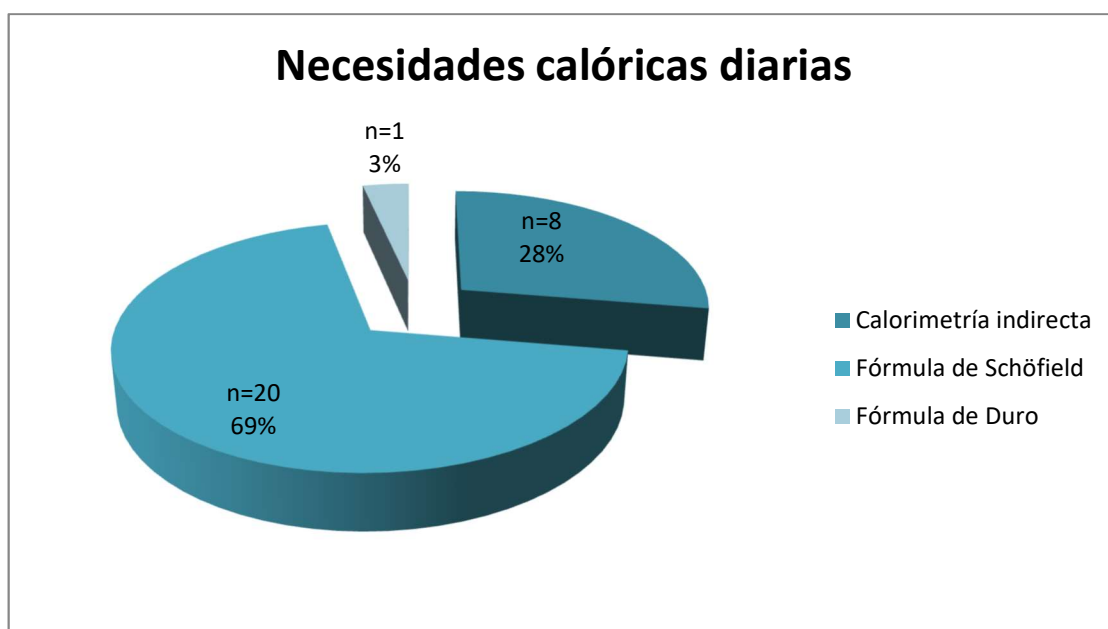


Figura 3: Métodos utilizados para el cálculo de las necesidades calóricas diarias de pacientes que recibieron la emulsión lipídica mixta con ω 3.

Mediante estos métodos (calorimetría indirecta y fórmulas), se obtuvo el GER y, a partir de éste, el aporte calórico total administrado (ACT). Dichos valores fueron medidos en kcal/kg/día.

Se calculó la media y las DE, siendo la media del GER de 40,5 kcal/kg/día ($\pm 11,7$ DE); y la del ACT fue de 44,5 kcal/kg/día ($\pm 14,5$ DE).

Con respecto a los nutrientes, de media, recibieron 1,273 g/kg/día de lípidos ($\pm 0,425$ DE); 1,615 g/kg/día de aminoácidos ($\pm 0,388$ DE); y 6,684 g/kg/día de hidratos de carbono ($\pm 2,247$ DE).

El tiempo medio de NP recibida fue de 14 días (± 10 DE). El periodo mínimo recibido fue de 7 días y el máximo de 92 días. Por defecto, y salvo contraindicación clínica, se utilizó como perfusión continua en volumen mínimo.

Se utilizó volumen mínimo en la NP en 25 pacientes (86,2%); 4 pacientes recibieron un volumen mayor (13,8%). El cumplimiento terapéutico de la NP fue de media del 98,1% ($\pm 2,23$), con un rango del 85% al 105%.

En 3 pacientes (10,3%) se realizaron cambios en la NP; en uno de los pacientes se suspendieron los lípidos; en otro se cicló la NP; y por último en un último paciente se cicló la NP y además se suspendieron los lípidos.

5.2.3 Tratamiento recibido (muestra de intervención)

Se analizó el tratamiento con glucocorticoides y ciclosporina recibido, por su relación con la afectación hepática, aparición de hiperglucemia e hiperlipemia y su relación con las complicaciones (fundamentalmente enfermedad de injerto contra huésped).

Ambos tratamientos se administraron a dosis habituales. La dosis de glucocorticoides osciló entre 0,5 y 5 mg/kg/día. Un total de 26 pacientes (89,7%) recibieron dicho tratamiento, y en 3 no se administró (10,3%). La

dosis de ciclosporina fue entre 1,5 y 3 mg/kg/día. En 15 pacientes se administró ciclosporina (57,7%), y en 14 pacientes (48,3%) no fue preciso (Tabla 11).

Tabla 11: Tratamiento recibido en el grupo de intervención, susceptible de alterar la función hepática.

Tratamiento recibido			
	Glucocorticoides	Ciclosporina	Glucocorticoides + Ciclosporina
Sí	26	15	13
No	3	14	16
Total	29	29	29

5.2.4 Complicaciones y mortalidad temprana (grupo de intervención)

Se analizaron las complicaciones secundarias al proceso del trasplante durante el ingreso del mismo, tomadas como tales, los diagnósticos secundarios al alta.

Estas complicaciones se dividieron por tipos y aparatos. Por un lado, se tomaron las que podían cursar con alteración de la función hepática, y por tanto de los niveles de transaminasas, colesterol total, triglicéridos y bilirrubina; y por otro lado las que habitualmente no cursan con alteración de la función hepática.

De media, la muestra de intervención, padeció 6,55 complicaciones ($\pm 3,78$ DE). De ellas, una media de 2,79 ($\pm 1,5$ DE) potencialmente alteraban la función hepática y una media 3,76 complicaciones ($\pm 2,63$ DE) no la variaban.

Entre las complicaciones que podían alterar la función hepática se objetivó mucositis en 27 pacientes (93,1%); sepsis en 10 pacientes (34,5%); toxicidad hepática en 9 pacientes y diarrea en otros 9 pacientes (31% cada una); EICH en 6 pacientes (20,7%); viriasis confirmada

(adenovirus, citomegalovirus, virus herpes humano...) en 4 pacientes (13,8%) y en menor frecuencia las que se muestran en la *Tabla 12*.

Tabla 12: *Complicaciones de la muestra de intervención que suelen cursar con alteración de la función hepática.*

Patologías que cursan con alteración de la función hepática		
Patología	Nº pacientes	Porcentaje
Mucositis	27	93,1
Sepsis	10	34,5
Toxicidad hepática	9	31
Diarrea	9	31
EICH	6	20,7
Viriasis confirmada	4	13,8
Síndrome febril	3	10,3
Pancreatitis aguda	2	6,9
Enfermedad venooclusiva	2	6,9
Afectación hepatoesplénica	1	3,4
Fallo multiorgánico	1	3,4
Esteatosis hepática	1	3,4
Hemorragia digestiva	1	3,4
Íleo paralítico	1	3,4

Entre las complicaciones sin repercusión en la función hepática, se objetivaron un gran número de ellas con frecuencias muy variables que se detallan en la *Tabla 13*, principalmente alteraciones mucocutáneas, fallo de injerto, insuficiencia o toxicidad renal, náuseas y vómitos, e HTA y alteraciones miocárdicas. Ocho pacientes tuvieron complicaciones no clasificadas anteriormente (27,6%).

En cada subgrupo de estas complicaciones, se incluyeron las siguientes:

Resultados

- Alteraciones mucocutáneas: muguet, reacción urticarial, herpes simple labial, dermatitis, celulitis preseptal, toxicidad cutánea, intertrigo, uñero, rash, fisura anal, vaginitis, hiperpigmentación, colonización estoma, hiperplasia gingival.
- HTA y alteraciones miocárdicas: disminución de la contractilidad cardíaca, depresión miocárdica y miocardiopatía.
- Trastornos hidroelectrolíticos: acidosis metabólica, hipopotasemia, hipocalcemia, hiperfosforemia...
- Infección respiratoria: neumonía, broncoespasmo, infección respiratoria de vías altas, edema agudo de pulmón, hemorragia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio.
- Síntomas neurológicos o psiquiátricos: cefalea, toxicidad neurológica, síndrome de abstinencia, alteraciones visuales, encefalitis, irritabilidad, alucinaciones, depresión e hidrocefalia.
- Alteraciones hematológicas: fuga capilar por timoglobulina, toxicidad por timoglobulina, toxicidad medular postquimioterapia, hipogammaglobulinemia, anemia hemolítica y hemofagocitosis.
- Alteraciones nutricionales: hipoalbuminemia, hiperuricemia, déficit de vitamina D, déficit de vitamina B1 e hiperfosforemia.
- Alteraciones de la coagulación: hemorragia (distinta a la digestiva), microangiopatía trombótica, coagulación intravascular diseminada y coagulopatía.
- Otras complicaciones no clasificadas previamente: reacción alérgica a plaquetas, anafilaxia, retención hídrica, hiperparatiroidismo, esofagitis, hemorragia del catéter venoso central, lumbalgia, retención urinaria, fractura, epistaxis, bursitis y colonización esofágica.

Tabla 13: Complicaciones de la muestra de intervención que NO suelen cursar con alteración de la función hepática.

Patologías que habitualmente NO cursan con alteración de la función hepática		
Patología	Nº pacientes	Porcentaje
Alteraciones mucocutáneas	14	48,3
Fallo de injerto	11	37,9
Insuficiencia/toxicidad renal	10	34,5
Náuseas y vómitos	9	31
HTA y alteraciones miocárdicas	9	31
Trastornos hidroelectrolíticos	8	27,6
Infección respiratoria	7	24,1
Infección del tracto urinario	7	24,1
Síntomas psiquiátricos o neurológicos	7	24,1
Alteraciones hematológicas	6	20,7
Alteraciones nutricionales	6	20,7
Alteraciones de la coagulación	4	13,8
Estreñimiento	2	6,9
Insuficiencia suprarrenal	1	3,4
Otras	8	27,6

En cuanto a la mortalidad temprana, 7 pacientes (24,1%) fallecieron en los 6 meses posteriores al trasplante.

5.2.5 Análisis de los parámetros analíticos en la muestra de intervención

Se recogieron los valores de las siguientes variables: CT, TG, GOT, GPT, GGT, bilirrubina, glucemia, plaquetas, proteínas totales, albúmina, prealbúmina y PCR durante todos los días que recibieron NP. Asimismo, se compararon los valores de cada paciente con su valor basal (día 1 de NP), a los 7 y 14 días del inicio de la NP, y al alta.

Resultados

En las siguientes tablas (*Tablas 14 y 15*) se muestran la evolución temporal de las distintas variables. Estas, no siguen una distribución normal, por lo que se utilizó la mediana y el rango intercuartil para las descripciones. En la tabla además se muestra un valor p en la última columna, correspondiente a la comparación de los cuatro instantes descritos, y realizada mediante la prueba de Friedman.

Hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto al valor basal en la evolución de los TG (p 0,016) en la segunda semana (p 0,034) y al alta (p 0,021); de la GPT (p 0,04) al alta (p 0,025); de la GGT (p 0,000) en los tres momentos evolutivos comparados; de la glucemia (p 0,004) en la primera semana (p 0,019) y al alta (p 0,001); de la albúmina (p 0,001) en la primera y segunda semanas (p 0,006 en ambas), y de la PCR (p 0,000) en la segunda semana (0,019).

Tabla 14: *Evolución temporal de los parámetros analíticos de la muestra que recibió emulsión lipídica mixta con ω 3.*

Grupo	Variable	Basal	Semana 1	Semana 2	Alta	p
Casos	CT	150,5 (30,00)	133,0 (77,00)	132,8 (62,50)	173,0 (70,25)	0,052
	TG	101,5 (123,0)	111,5 (136,2)	174,0 (210,5)	217,5 (269,8)	0,016
	GOT	26,00 (17,00)	23,17 (20,33)	32,00 (24,40)	32,00 (28,00)	0,257
	GPT	27,00 (33,00)	25,00 (28,83)	33,14 (60,76)	35,00 (33,00)	0,004
	GGT	26,00 (65,00)	38,33 (95,17)	72,75 (160,3)	108,0 (209,0)	0,000
	BI	0,850 (0,475)	0,635 (0,315)	0,614 (0,461)	0,600 (0,375)	0,178
	Glu.	95,00 (93,00)	102,2 (34,77)	91,67 (32,11)	107,0 (36,00)	0,004
	Plaq.	39,00 (103,0)	39,17 (26,33)	31,14 (28,60)	52,00 (52,00)	0,081
	PT	5,300 (0,800)	5,240 (0,500)	5,329 (0,557)	5,300 (0,900)	0,068
	Alb.	3,200 (0,400)	3,017 (0,483)	2,914 (0,386)	3,000 (0,600)	0,001
	Prealb.	28,30 (18,55)	16,10 (19,09)	11,10 (16,05)	24,40 (10,75)	0,090
	PCR	0,850 (3,150)	4,075 (7,329)	3,793 (7,954)	1,600 (3,625)	0,000

Tabla 15: Evolución temporal comparativa de los parámetros analíticos de la muestra que recibió emulsión lipídica mixta con ω 3.

	Cohorte de Estudio		
Variable	Cambio	Mediana (RIC)	P
CT	Sem1 - basal	-31,00 (75,75)	0,470
	Sem2 - basal	-20,75 (87,50)	0,042
	Alta - basal	-6,500 (53,50)	0,850
TG	Sem1 - basal	-8,000 (207,5)	0,569
	Sem2 - basal	77,00 (205,8)	0,034
	Alta - basal	152,0 (198,2)	0,021
GOT	Sem1 - basal	-3,667 (14,00)	0,469
	Sem2 - basal	7,333 (29,14)	0,265
	Alta - basal	6,000 (29,00)	0,341
GPT	Sem1 - basal	-2,000 (16,17)	0,261
	Sem2 - basal	8,000 (27,00)	0,160
	Alta - basal	10,00 (23,00)	0,025
GGT	Sem1 - basal	11,50 (25,33)	0,002
	Sem2 - basal	29,57 (58,29)	0,000
	Alta - basal	85,00 (162,0)	0,000
Bilirrubina	Sem1 - basal	-0,133 (0,248)	0,035
	Sem2 - basal	-0,093 (0,564)	0,648
	Alta - basal	-0,100 (0,375)	0,073
Glucemia	Sem1 - basal	10,17 (60,83)	0,019
	Sem2 - basal	4,714 (59,30)	0,304
	Alta - basal	29,00 (86,00)	0,001
Plaquetas	Sem1 - basal	-11,17 (99,7)	0,176
	Sem2 - basal	3,000 (109,1)	0,213
	Alta - basal	6,000 (135,0)	0,957
PT	Sem1 - basal	-0,083 (0,450)	0,166
	Sem2 - basal	-0,057 (0,440)	0,407
	Alta - basal	-0,100 (0,700)	0,819
Albúmina	Sem1 - basal	-0,183 (0,250)	0,006

	Sem2 - basal	-0,333 (0,340)	0,006
	Alta - basal	-0,300 (0,500)	0,052
Prealbúmina	Sem1 - basal	-6,440 (17,20)	0,156
	Sem2 - basal	-11,80 (13,55)	0,047
	Alta - basal	-1,800 (9,75)	0,375
PCR	Sem1 - basal	0,820 (4,625)	0,076
	Sem2 - basal	2,162 (5,261)	0,019
	Alta - basal	0,700 (3,350)	0,525

5.3 Resultados de la cohorte histórica

Se incluyeron un total de 35 pacientes en la muestra histórica.

A estos pacientes se les administró la emulsión lipídica clásica de MCT y LCT.

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 7,32 años, con un rango de edad comprendido entre 0,42 años y 17,92 años y una DE de $\pm 5,36$ años. La mediana fue de 6 años.

En cuanto al sexo, 23 pacientes fueron varones (65,7%) y 12 pacientes mujeres (34,3%).

La mediana del tiempo de ingreso fue de 28 días, con un rango intercuartil (RIQ) de 23 días. Dado que esta variable no seguía una distribución normal no se realizó cálculo de la media. El tiempo mínimo de ingreso fue de 19 días y el máximo de 171 días.

5.3.1 Tipo de patología en la cohorte histórica

El diagnóstico principal, por el cual precisaron trasplante de progenitores hematopoyéticos, igualmente fue diverso, siendo los más frecuentes el neuroblastoma, la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfocítica aguda. En la *Tabla 16* se detallan el número y porcentaje de los distintos diagnósticos.

Tabla 16: Diagnóstico principal de los pacientes tratados con emulsión lipídica con MCT.

Diagnóstico	N	Porcentaje
Neuroblastoma	5	14,3
Leucemia mieloide aguda	5	14,3
Leucemia linfoide aguda de células B	4	11,4
Anemia de Fanconi	3	8,6
Anemia de Blackfan- Diamond	2	5,7
Sarcoma de Ewing	2	5,7
Inmunodeficiencia combinada severa	2	5,7
Linfoma Hodgkin	2	5,7
Mucopolisacaridosis tipo I (Síndrome Hurler)	1	2,9
Tumor teratoide rabdoide	1	2,9
Tumor de Wilms	1	2,9
Leucemia mielomonocítica	1	2,9
Osteopetrosis	1	2,9
Tumor neuroectodérmico	1	2,9
Aplasia medular adquirida	1	2,9
Disqueratosis congénita	1	2,9
Síndrome hipoplasia cartílago cabello	1	2,9
Síndrome IPEX*	1	2,9
Total	35	100,0

**Síndrome IPEX*: Síndrome de Inmunodesregulación-Poliendocrinopatía- Enteropatía ligada al X.

En cuanto al tipo de trasplante que recibieron, 12 pacientes recibieron trasplante autólogo (34,3%) y 23 trasplante alogénico (65,7%). Dentro de los trasplantes alogénicos, 7 fueron familiar idéntico (20% del total de los trasplantes, y 30,4% de los alogénicos); 8 fueron haploidénticos (22,9% del total, y 34,8% de los alogénicos); y 8 fueron no emparentados (22,9% del total, y 34,8% de los alogénicos). Estos resultados se resumen en la *Figura 4*.

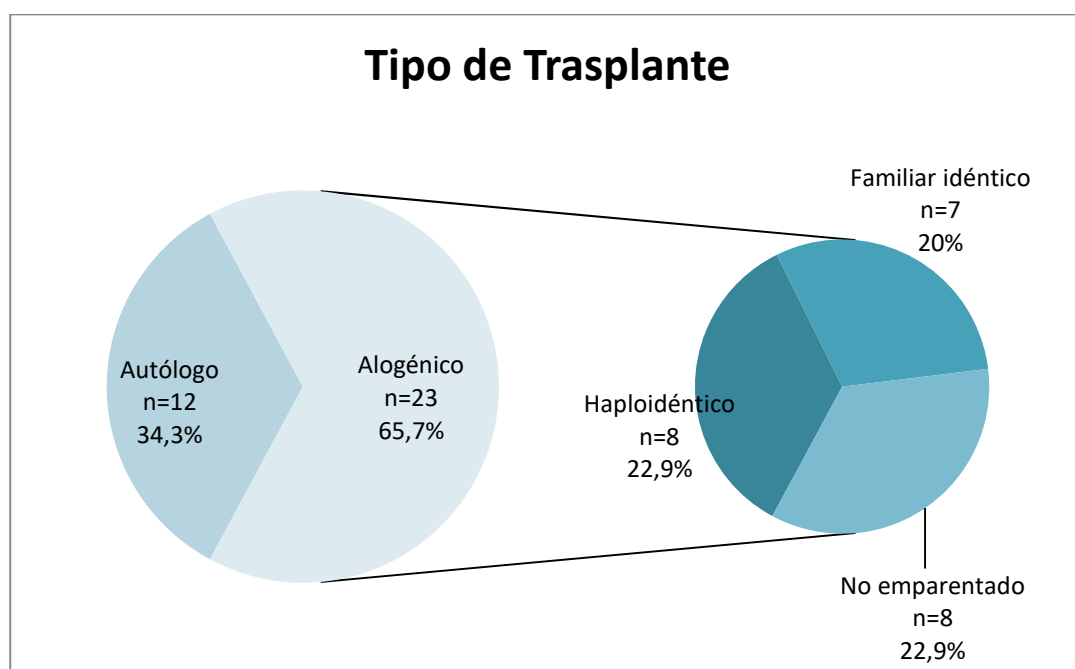


Figura 4: Tipo de trasplante recibido por pacientes tratados con emulsión lipídica con MCT.

Con respecto al número de trasplante de progenitores hematopoyéticos recibidos previamente al trasplante actual, en la *Tabla 17* se detallan estos datos, siendo la categoría más frecuente la de los pacientes (n= 26; 74,3%) que no había recibido ningún trasplante con anterioridad. Sólo un paciente había recibido 3 o más trasplantes previamente.

Tabla 17: Número de trasplantes previos recibidos en pacientes que recibieron emulsión lipídica con MCT.

Trasplantes previos	N	Porcentaje
0	26	74,3
1	5	14,3
2	3	8,6
3 o más	1	2,9
Total	35	100

5.3.2 Variables antropométricas y de ingesta de nutrientes de la cohorte histórica

Se recogió el peso (medido en kg), y la talla o longitud al ingreso (medido en metros). A partir de estos datos se calculó el índice de masa corporal (IMC), medido en kg/m^2 . Además, en 17 pacientes (48,6%) se recogió el peso al alta.

La media de peso al ingreso fue de 28,29 kg ($\pm 19,68$ DE), y el valor Z del de $0,068 \pm 1,036$ DE.

La media de talla o longitud al ingreso fue de 1,160 m ($\pm 0,336$ DE), y el valor Z fue de $-0,182 \pm 1,017$ DE.

La media del IMC al ingreso fue de $18,19 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 3,610$ DE), con un valor Z de $0,154 \pm 1,017$ DE.

De los pacientes en los que se recogió el peso al alta, la media fue de 30,99 kg ($\pm 21,44$ DE), con un Z de $0,083 \pm 1,022$ DE. En ellos, se consideró como talla al alta la misma que al ingreso, siendo la media de 1,192 m ($\pm 0,355$ DE), y se calculó con estos datos el IMC al alta que fue de $18,85 \text{ kg/m}^2$ ($\pm 3,864$ DE).

El resumen de estos resultados se muestra en la *Tabla 18*.

Tabla 18: Antropometría de los pacientes que recibieron emulsión lipídica con MCT.

Controles	Ingreso (Z)	N (%)	Alta (Z)	N (%)
Peso (kg)	28,29 (0,068)	35 (100%)	30,99 (0,083)	17 (48,6%)
Talla (m)	1,160 (-0,182)	35 (100%)	1,192 (0,007)	17 (48,6%)
IMC (kg/m^2)	18,19 (0,154)	35 (100%)	18,85 (-0,141)	17(48,6%)

Resultados

Al ingreso, se objetivó normalidad antropométrica en 24 pacientes, sobrepeso en 7, obesidad en 3, y desnutrición aguda moderada en 1 paciente.

Entre los pacientes a los que se le recogió el peso al alta (17 en total), 10 de ellos tenían normalidad antropométrica, 4 pacientes sobrepeso y 3 obesidad.

Estos datos fueron clasificados según la OMS, descrita en el apartado anterior^{139,140}.

Con respecto al tipo de soporte nutricional recibido, además de la NP, 2 de los pacientes (5,7%) recibieron NE por sonda nasogástrica.

En cuanto al grado de ingesta oral durante el tiempo que recibieron la NP, al igual que el grupo casos, todos tuvieron una ingesta deficitaria en mayor o menor grado, tal y como se recoge en la *Tabla 19*.

Tabla 19: Grado de ingesta de los pacientes que recibieron emulsión lipídica con MCT.

Grado de ingesta	Pacientes	Porcentaje
Nula	4	11,4
Mala	27	77,1
Regular	4	11,4
Buena	0	0
Total	35	100

5.3.2.1 Variables relacionadas con la nutrición parenteral (grupo histórico)

Para el cálculo de las necesidades calóricas diarias, en 25 pacientes (71,4%) se utilizó calorimetría indirecta para la medición del gasto energético en reposo (GER).

Resultados

Entre los pacientes en los que se utilizó la calorimetría indirecta, 13 pacientes tenían normalidad antropométrica (52%), dos de ellos con hipermetabolismo y otros dos con hipometabolismo; 4 pacientes padecían sobrepeso (16%), uno de ellos con hipometabolismo; 3 pacientes desnutrición aguda leve (12%), de los cuales uno de ellos tenía hipermetabolismo; 2 pacientes eran corpulentos (8%); y en 3 se objetivó desnutrición crónica (12%). El resto de pacientes no especificados en estas fracciones, tenían un gasto ajustado. En los pacientes estudiados, para calcular el aporte calórico total (ACT) se utilizó el GER, multiplicado por un factor de actividad. En 20 pacientes se utilizó un factor de actividad (FA) de 1,1; en 4 pacientes se utilizó un FA de 1,2; y en un único paciente un FA de 1,3. Estos datos se recogen en la *Tabla 20*.

Tabla 20: Calorimetría indirecta de pacientes que recibieron emulsión lipídica con MCT.

Antropometría	Calorimetría			Total
	Gasto ajustado (FA)	Hipometabolismo (FA)	Hipermetabolismo (FA)	
Normalidad antropométrica	8 (1,1) 1 (1,2)	2 (1,1)	1 (1,1) 1 (1,2)	13
Sobrepeso	4 (1,1)	0	0	4
Desnutrición aguda	0	1 (1,1) 1 (1,2)	1 (1,3)	3
Corpulencia	2 (1,1)	0	0	2
Desnutrición crónica	2 (1,1) 1 (1,2)	0	0	3
Total	18	4	3	25

En el resto de pacientes se utilizó la fórmula de Schöfield en función de la edad y el sexo, utilizando el peso y la talla al ingreso (*Figura 5*). La

fórmula de Schöfield se utilizó en mayores de 9 kg ($n=10$; 28,6%). Se utilizó un factor de actividad de 1,1.



Figura 5: *Métodos utilizados para el cálculo de las necesidades calóricas diarias de pacientes que recibieron la emulsión lipídica con MCT.*

A partir de estos métodos (fórmulas y calorimetría indirecta), se calculó el gasto energético en reposo (GER) y, a partir de éste, el aporte calórico total administrado (ACT). Dichos valores fueron medidos en kcal/kg/día.

Se calculó la media y las DE, siendo la media del GER de 45,2 kcal/kg/día ($\pm 17,3$ DE); y la del ACT fue de 46,4 kcal/kg/día ($\pm 15,8$ DE).

Con respecto a los nutrientes, de media, recibieron 1,361 g/kg/día de lípidos ($\pm 0,628$ DE); 1,79 g/kg/día de aminoácidos ($\pm 0,616$ DE); y 7,395 g/kg/día de hidratos de carbono ($\pm 3,17$ DE).

El tiempo medio de NP recibida fue de 13 días (± 9 DE). El periodo mínimo recibido fue de 7 días y el máximo de 101 días. Por defecto, y salvo contraindicación clínica, se utilizó como perfusión continua en volumen mínimo.

Se utilizó volumen mínimo en la NP en los 35 pacientes (100%) incluidos en la cohorte. El cumplimiento terapéutico de la NP fue de media del 95,3% ($\pm 60,1$), y un rango del 70% al 100%.

En 6 pacientes (17,1%) se realizaron cambios en la NP. En dos pacientes se suspendieron los lípidos de la NP; en tres se cicló la NP; y por último en un paciente se cicló la NP y además se suspendieron los lípidos.

5.3.3 Tratamiento recibido en el grupo histórico

Se analizó el tratamiento con glucocorticoides y ciclosporina recibido, por su relación con la afectación hepática, aparición de hiperglucemia e hiperlipemia y su relación con las complicaciones (fundamentalmente enfermedad de injerto contra huésped).

Ambos tratamientos se administraron a dosis habituales. La dosis de glucocorticoides osciló entre 0,5 y 6 mg/kg/día. Un total de 25 pacientes (71,4%) recibieron dicho tratamiento, y en 10 no se administró (28,6%). La dosis de ciclosporina fue entre 1,5 y 3 mg/kg/día. En 22 pacientes se administró ciclosporina (62,9%), y en 13 pacientes (37,1%) no fue preciso (*Tabla 21*).

Tabla 21: Tratamiento recibido en el grupo histórico, susceptible de alterar la función hepática.

	Tratamiento recibido		
	Glucocorticoides	Ciclosporina	Glucocorticoides + Ciclosporina
Sí	25	22	15
No	10	13	20
Total	35	35	35

5.3.4 Complicaciones y mortalidad temprana (Grupo histórico)

Se analizaron las complicaciones secundarias al proceso del trasplante durante el ingreso del mismo, tomadas como tales, los diagnósticos secundarios al alta.

Estas complicaciones se dividieron por tipos y aparatos. Por un lado, se tomaron las que podían cursar con alteración de la función hepática, y por tanto de los niveles de transaminasas, colesterol total, triglicéridos y bilirrubina; y por otro lado las que habitualmente no cursan con alteración de la función hepática.

De media, la muestra del grupo histórico, padeció 5,69 complicaciones ($\pm 3,98$ DE). De ellas, una media de 2,46 ($\pm 1,76$ DE) potencialmente alteraban la función hepática y una media de 3,23 complicaciones ($\pm 2,59$ DE) no la variaban.

Entre las complicaciones que podían alterar la función hepática se objetivó mucositis en 29 pacientes (82,9%); toxicidad hepática en 12 pacientes y diarrea en otros 12 pacientes (34,3% cada una); sepsis en 10 pacientes (28,6%); viriasis confirmada en 6 pacientes (17,1%); síndrome febril en 4 pacientes e infección del catéter venoso central en otros 4 pacientes (11,4%); y en menor frecuencia las que se muestran en la *Tabla 22*.

Tabla 22: Complicaciones que habitualmente cursan con alteración de la función hepática (grupo histórico).

Patologías que cursan con alteración de la función hepática		
Patología	Nº pacientes	Porcentaje
Mucositis	29	82,9
Toxicidad hepática	12	34,3
Diarrea	12	34,3
Sepsis	10	28,6
Viriasis confirmada	6	17,1
Síndrome febril	4	11,4
Infección del catéter venoso central	4	11,4
Enfermedad venooclusiva	3	8,6
EICH	2	5,7
Síndrome hemolítico urémico	1	2,9
Pancreatitis	1	2,9
Colestasis	1	2,9
Hemorragia digestiva	1	2,9

Entre las complicaciones sin repercusión en la función hepática, se objetivaron un gran número de ellas con frecuencias muy variables que se detallan en la *Tabla 23*, principalmente alteraciones hematológicas, alteraciones mucocutáneas, fallo de injerto, alteraciones nutricionales, y náuseas y vómitos. Nueve pacientes tuvieron complicaciones no clasificadas anteriormente (25,7%).

Las complicaciones de cada subgrupo son las mismas que las referidas en el grupo de intervención.

Tabla 23: Complicaciones que habitualmente NO cursan con alteración de la función hepática (grupo histórico).

Patologías que habitualmente NO cursan con alteración de la función hepática		
Patología	Nº pacientes	Porcentaje
Alteraciones hematológicas	16	45,7
Alteraciones mucocutáneas	12	34,3
Fallo de injerto	10	28,6
Alteraciones nutricionales	10	28,6
Náuseas y vómitos	9	25,7
Trastornos hidroelectrolíticos	8	22,9
Infección del tracto urinario	8	22,9
Insuficiencia o toxicidad renal	6	17,1
Infección respiratoria	6	17,1
HTA y alteraciones miocárdicas	4	11,4
Síntomas psiquiátricos o neurológicos	4	11,4
Hiperglucemia esteroidea	3	8,6
Anorexia	3	8,6
Alteraciones de la coagulación	3	8,6
Estreñimiento	1	2,9
Insuficiencia suprarrenal	1	2,9
Otras	9	25,7

En cuanto a la mortalidad temprana, 4 pacientes (11,4%) fallecieron en los 6 meses posteriores al trasplante.

5.3.5 Análisis de los parámetros analíticos en el grupo histórico

Al igual que en la muestra de intervención, se recogieron los valores de las siguientes variables: CT, TG, GOT, GPT, GGT, bilirrubina, glucemia, plaquetas, proteínas totales, albúmina, prealbúmina y PCR durante todos

los días que recibieron NP. Asimismo, se compararon los valores de cada paciente con su valor basal (día 1 de NP), a los 7 y 14 días del inicio de la NP, y al alta.

En las siguientes tablas (*Tablas 24 y 25*) se muestran la evolución temporal de las distintas variables. Estas, no siguen una distribución normal, por lo que se utilizó la mediana y el rango intercuartil para las descripciones. En la tabla además se muestra un valor p en la última columna, correspondiente a la comparación de los cuatro instantes descritos, y realizada mediante la prueba de Friedman.

Hubo diferencias estadísticamente significativas en la evolución de los TG (p 0,002) en la primera semana (p 0,021), segunda semana (p 0,02) y al alta (p 0,03) con respecto al valor basal; de la GOT (p 0,001) sin serlas con respecto al valor basal; de la GPT (p 0,039) en la primera semana (p 0,019), de la GGT (p 0,000) en los tres momentos evolutivos comparados, de la glucemia (p 0,000) al alta (0,001), de las plaquetas (p 0,010), aunque no con respecto al valor basal; de las proteínas totales (p 0,015) al alta (p 0,012), y de la PCR (p 0,002) en la segunda semana (p 0,019) en comparación con el valor basal.

Tabla 24: *Evolución temporal de los parámetros analíticos de la muestra que recibió emulsión lipídica con MCT (grupo histórico).*

Grupo	Variable	Basal	Semana 1	Semana 2	Alta	p
Controles	CT	142,0 (33,00)	144,0 (48,00)	161,0 (43,00)	165,0 (52,00)	0,224
	TG	85,00 (57,00)	151,0 (71,00)	286,0 (149,0)	286,0 (143,0)	0,002
	GOT	25,00 (25,50)	25,50 (17,82)	27,33 (19,93)	40,00 (30,00)	0,001
	GPT	31,00 (34,00)	27,67 (27,17)	34,00 (29,90)	39,00 (40,50)	0,039
	GGT	20,00 (31,00)	29,67 (48,02)	60,57 (146,7)	72,00 (149,5)	0,000
	BI	0,700 (0,350)	0,617 (0,328)	0,729 (0,300)	0,600 (0,300)	0,296
	Glu.	102,0 (20,50)	122,2 (33,75)	128,2 (33,88)	112,0 (23,00)	0,000
	Pla.	27,00 (41,00)	35,33 (26,92)	31,57 (18,55)	42,00 (28,50)	0,010
	PT	5,450 (0,700)	5,433 (0,683)	5,450 (0,643)	5,500 (0,750)	0,015

Resultados

	Alb.	3,200 (0,800)	3,075 (0,386)	2,986 (0,420)	3,200 (0,325)	0,071
	Prealb.	16,80 (3,950)	18,90 (6,650)	19,70 (10,25)	19,70 (10,45)	0,469
	PCR	1,250 (5,825)	2,958 (7,183)	3,163 (6,770)	1,000 (1,400)	0,002

Tabla 25: Evolución temporal comparativa de los parámetros analíticos de la muestra que recibió emulsión lipídica con MCT (grupo histórico).

		Cohorte histórica	
Variable	Cambio	Mediana (RIC)	P
CT	Sem1 – basal	-16,00 (26,00)	0,273
	Sem2 – basal	15,00 (32,00)	0,191
	Alta – basal	29,00 (53,00)	0,244
TG	Sem1 – basal	55,00 (73,00)	0,021
	Sem2 – basal	193,0 (194,0)	0,002
	Alta – basal	193,0 (201,0)	0,003
GOT	Sem1 – basal	-0,500 (15,25)	0,445
	Sem2 – basal	2,714 (18,29)	0,659
	Alta – basal	12,00 (30,00)	0,170
GPT	Sem1 – basal	-6,500 (17,58)	0,019
	Sem2 – basal	3,500 (33,43)	0,624
	Alta – basal	14,00 (44,50)	0,556
GGT	Sem1 – basal	5,833 (27,25)	0,000
	Sem2 – basal	29,86 (120,9)	0,000
	Alta – basal	58,00 (112,0)	0,000
Bilirrubina	Sem1 – basal	-0,050 (0,350)	0,607
	Sem2 – basal	0,000 (0,434)	0,650
	Alta – basal	-0,100 (0,380)	0,438
Glucemia	Sem1 – basal	28,00 (30,17)	0,000
	Sem2 – basal	25,33 (38,38)	0,000
	Alta – basal	15,00 (25,00)	0,001
Plaquetas	Sem1- basal	-1,000 (42,67)	0,352

	Sem2 – basal	-4,286 (45,23)	0,158
	Alta – basal	4,000 (47,50)	0,975
PT	Sem1 – basal	-0,033 (0,542)	0,579
	Sem2 – basal	0,050 (0,596)	0,144
	Alta – basal	0,200 (0,725)	0,012
Albúmina	Sem1- basal	-0,092 (0,573)	0,312
	Sem2 – basal	-0,038 (0,777)	0,166
	Alta – basal	0,000 (0,625)	0,696
Prealbúmina	Sem1 – basal	3,800 (10,08)	0,240
	Sem2 – basal	5,800 (9,80)	0,067
	Alta – basal	5,800 (13,52)	0,102
PCR	Sem1 – basal	0,508 (3,129)	0,076
	Sem2 – basal	0,920 (6,350)	0,019
	Alta – basal	0,550 (2,750)	0,791

5.4 Descripción de la muestra en general

La muestra global incluía un total de 64 pacientes, de los cuales 36 fueron varones (56,2%), y 28 mujeres (43,8%).

La media de edad fue de 7,78 años ($\pm 5,45$), su mediana de 6,96 años.

La media del tiempo de ingreso fue de 43,11 días ($\pm 37,07$) y la mediana de 28,5 días.

En cuanto a la antropometría, el peso medio al ingreso fue de 30,16 kg (± 19), y al alta de 32,38 kg (± 19), con un valor Z medio de 0,149; la talla media al ingreso fue de 1,21 cm ($\pm 0,33$), valor Z medio de -0,031; y el IMC medio de 18,27 ($\pm 3,55$), con un Z medio de 0,177.

La duración media de NP fue de 17,39 días ($\pm 16,68$), siendo el porcentaje medio administrado con respecto a lo pautado de 96,6%. De media, la cantidad de nutrientes administrados fueron 1,711 g/kg/día ($\pm 0,529$ DE) de aminoácidos; 1,321 g/kg/día ($\pm 0,543$) de lípidos; y 7,072

Resultados

g/kg/día ($\pm 2,791$) de hidratos de carbono. Con respecto al ACT indicado fue, de media, 45,54 kcal/kg/día ($\pm 15,13$ DE).

De media, el número de complicaciones global fue de 6,078 ($\pm 3,884$ DE), siendo las complicaciones que podían alterar la función hepática de 2,609 ($\pm 1,639$ DE), y las que no cursaban con alteración de la función hepática de 3,469 ($\pm 2,6$ DE).

Estos datos pueden verse reflejados en la *Tabla 26*, en la cual se recoge la media, las desviaciones estándar, la mediana, el percentil 25 y el percentil 75.

Tabla 26: Descripción de las variables de la muestra global.

Variable	Media	DE	Mediana	P25%	P75%
Edad (años)	7,979	5,452	6,958	3,396	12,27
Días de ingreso	43,11	37,07	28,50	23,00	39,00
Peso	30,16	19,00	27,00	12,68	41,85
Talla	1,210	0,330	1,220	0,910	1,497
Z talla (DE)	-0,031	1,000	0,000	-0,940	0,839
Peso alta	32,38	20,97	29,25	12,00	49,83
Z peso alta	0,149	1,000	0,000	-0,823	0,981
IMC	18,27	3,55	17,64	15,46	19,71
Z IMC	0,177	1,000	0,000	-0,615	0,582
Duración NP	17,39	16,68	13,00	9,00	18,25
% nutrición parenteral	96,6	4,86	98,0	97,8	100,0
Aminoácidos	1,711	0,529	1,500	1,500	2,000
Lípidos	1,321	0,543	1,285	0,915	1,700
Hidratos de carbono	7,072	2,791	6,650	4,975	8,902
GER (kcal/día)	43,08	15,08	40,97	30,63	51,81
ACT (kcal/kg/día)	45,54	15,13	43,86	32,27	57,08
Nº de complicaciones	6,078	3,884	5,000	3,000	7,250
Nº de complicaciones hepáticas	2,609	1,639	2,000	1,000	4,000
Nº de complicaciones no hepáticas	3,469	2,600	3,000	2,000	5,000

5.5 Comparación entre ambas muestras

5.5.1 Variables cuantitativas

La mayoría de las variables siguen una distribución normal o muy próxima a la normal, la excepción es el tiempo de ingreso. Por lo tanto, todas las variables menos el tiempo de ingreso han sido descritas con media y desviación estándar y comparadas con la prueba de la t de Student. El tiempo de ingreso se ha descrito mediante la mediana y el rango intercuartil, y se ha comparado con la prueba de Mann-Whitney.

De las variables analizadas más abajo, sólo se objetivó diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de NP recibida (p 0,016), siendo mayor en la muestra de intervención. Estos resultados nos indicarían que las muestras eran similares (*Tabla 27*).

Tabla 27: *Análisis de las variables de la muestra global.*

Variable	Cohorte Histórica	Cohorte Estudio	P
Edad (años)	7,32 ± 5,36	8,77 ± 5,55	0,294
Días de ingreso	28,00 (23,00)	29,00 (15,00)	0,839
Peso (kg)	28,29 ± 19,68	32,42 ± 18,22	0,391
Z peso (DE)	0,068 ± 1,036	0,285 ± 0,959	0,391
Talla (m)	1,160 ± 0,336	1,270 ± 0,318	0,184
Z Talla (DE)	-0,182 ± 1,017	0,153 ± 0,964	0,184
Peso alta (kg)	30,99 ± 21,44	34,52 ± 21,06	0,672
Z peso alta (DE)	0,083 ± 1,022	0,251 ± 1,004	0,672
IMC (kg/m ²)	18,19 ± 3,610	18,37 ± 3,540	0,838
Z IMC (DE)	0,154 ± 1,017	0,206 ± 0,996	0,838
Duración NP (días)	13,00 (9,00)	14,00 (10,00)	0,271
% nutrición parenteral	95,3 ± 60,1	98,1 ± 2,23	0,016
Aminoácidos (g/kg/d)	1,790 ± 0,616	1,615 ± 0,388	0,172
Lípidos (g/kg/d)	1,361 ± 0,628	1,273 ± 0,425	0,511
Carbohidratos (g/kg/d)	7,395 ± 3,170	6,684 ± 2,247	0,314

GER (kcal/día)	45,22 ± 17,29	40,51 ± 11,68	0,217
ACT (kcal/kg/día)	46,41 ± 15,77	44,5 ± 14,52	0,618
Nº de complicaciones	5,686 ± 3,984	6,552 ± 3,776	0,379
Nº de complicaciones hepáticas	2,457 ± 1,755	2,793 ± 1,497	0,419
Nº de complicaciones no hepáticas	3,229 ± 2,591	3,759 ± 2,628	0,421

5.5.2 Variables cualitativas

Estas variables son descritas con frecuencias y porcentajes y comparadas con la prueba de asociación de Chi-cuadrado. En aquellos casos en los que la aproximación a la Chi-cuadrado podría no ser adecuada se ha utilizado la prueba exacta de Fisher.

En cuanto al género no se vieron diferencias estadísticamente significativas (p 0,155).

Las comparaciones de las variables cualitativas pueden verse más abajo en las *Tablas 28 a 35*.

Tabla 28: Comparación del género entre casos y controles.

Variable	Variable	Cohorte Histórica	Cohorte Estudio	P
Género				0,155
	Mujer	12 (34,3%)	16 (55,2%)	
	Varón	23 (65,7%)	13 (44,8%)	

Con respecto a la administración de la NP, se comparó el ciclado de la misma, si hubo o no cambios en la NP, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas (p 0,681 y p 0,191 respectivamente), y si la administración de la NP fue con volumen mínimo

Resultados

o no, encontrando aquí diferencias estadísticamente significativas (p 0,037).

En cuanto a la administración de NE, no hubo diferencias estadísticamente significativas (p 1,00).

Tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en el grado de ingesta oral (p 0,689).

Tabla 29: Comparación de las variables estudiadas en la NP (ciclado, cambios en la NP y volumen mínimo administrado), NE recibida y grado de ingesta oral entre muestra de intervención y muestra histórica.

Variable		Cohorte Histórica	Cohorte Estudio	P
Ciclado NP				0,681
	No	31 (88,6%)	27 (93,1%)	
	Sí	4 (11,4%)	2 (6,9%)	
Cambios en la NP				0,191
	No	28 (80%)	18 (62,1%)	
	Sí	7 (20%)	11 (37,9%)	
Volumen mínimo en la NP				0,037
	No	0 (0%)	4 (13,8%)	
	Sí	35 (100%)	25 (86,2%)	
NE				1,000
	No	33 (94,3%)	27 (93,1%)	
	Sí	2 (5,7%)	2 (6,9%)	
Ingesta oral				0,689
	Nula	4 (11,4%)	5 (17,2%)	
	Mal	27 (77,1%)	22 (75,9%)	
	Regular	4 (11,4%)	2 (6,9%)	

Resultados

En la comparación del tratamiento recibido con corticoides o ciclosporina, no hubo diferencias estadísticamente significativas (p 0,136 y p 0,520 respectivamente).

Tabla 30: Comparación del tratamiento recibido, con corticoides o ciclosporina, entre la muestra de estudio y la histórica.

Variable	Cohorte Histórica	Cohorte Estudio	P
Glucocorticoides			0,136
No	10 (28,6%)	3 (10,3%)	
Sí	25 (71,4%)	26 (89,7%)	
Ciclosporina			0,520
No	13 (37,1%)	14 (48,3%)	
Sí	22 (62,9%)	15 (51,7%)	

En la mortalidad temprana, tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas (p 0,203).

Tabla 31: Comparación de la mortalidad temprana entre la muestra de estudio y la histórica.

Variable	Cohorte Histórica	Cohorte Estudio	P
Mortalidad			0,203
No	31 (88,6%)	22 (75,9%)	
Sí	4 (11,4%)	7 (24,1%)	

Se analizó si había diferencias estadísticamente significativas en las distintas complicaciones que habitualmente cursan con alteración de la función hepática, dividido por grupos, sin objetivarse.

Tabla 32: Comparación de las complicaciones que habitualmente cursan con alteración de la función hepática entre la muestra de estudio y la histórica.

Variable		Cohorte Histórica	Cohorte Estudio	P
Toxicidad hepática				0,993
	No	23 (65,7%)	20 (69%)	
	Sí	12 (34,3%)	9 (31%)	
Pancreatitis aguda				0,586
	No	34 (97,1%)	27 (93,1%)	
	Sí	1 (2,9%)	2 (6,9%)	
EICH				0,127
	No	33 (94,3%)	23 (79,3%)	
	Sí	2 (5,7%)	6 (20,7%)	
Colestasis				1,000
	No	34 (97,1%)	29 (100%)	
	Sí	1 (2,9%)	0 (0%)	
Viriasis confirmada				1,000
	No	29 (82,9%)	25 (86,2%)	
	Sí	6 (17,1%)	4 (13,8%)	
Afectación hepatoesplénica				0,453
	No	35 (100%)	28 (96,6%)	
	Sí	0 (0%)	1 (3,4%)	
Síndrome Gilbert				0,453
	No	35 (100%)	28 (96,6%)	
	Sí	0 (0%)	1 (3,4%)	
Enfermedad venooclusiva				1,000
	No	32 (91,4%)	27 (93,1%)	
	Sí	3 (8,6%)	2 (6,9%)	
Sepsis				0,813
	No	25 (71,4%)	19 (65,5%)	
	Sí	10 (28,6%)	10 (34,5%)	
Síndrome febril				1,000
	No	31 (88,6%)	26 (89,7%)	

Resultados

	Sí	4 (11,4%)	3 (10,3%)	
Síndrome hemolítico urémico				1,000
	No	34 (97,1%)	29 (100%)	
	Sí	1 (2,9%)	0 (0%)	
Mucositis				0,275
	No	6 (17,1%)	2 (6,9%)	
	Sí	29 (82,9%)	27 (93,1%)	
Fallo multiorgánico				0,453
	No	35 (100%)	28 (96,6%)	
	Sí	0 (0%)	1 (3,4%)	
Esteatosis hepática				0,453
	No	35 (100%)	28 (96,6%)	
	Sí	0 (0%)	1 (3,4%)	
Diarrea				0,993
	No	23 (65,7%)	20 (69%)	
	Sí	12 (34,3%)	9 (31%)	
Hemorragia digestiva				1,000
	No	34 (97,1%)	28 (96,6%)	
	Sí	1 (2,9%)	1 (3,4%)	
Íleo paralítico				0,453
	No	35 (100%)	28 (96,6%)	
	Sí	0 (0%)	1 (3,4%)	
Infección catéter venoso central				1,000
	No	31 (88,6%)	26 (89,7%)	
	Sí	4 (11,4%)	3 (10,3%)	

Igualmente se analizaron las complicaciones, divididas por grupos, que no suelen cursar con alteración de la función hepática, donde tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 33: Comparación de complicaciones que no suelen cursar con alteración de la función hepática entre la muestra de estudio y la histórica.

Variable		Cohorte Histórica	Cohorte Estudio	P
Fallo de injerto				0,599
	No	25 (71,4%)	18 (62,1%)	
	Sí	10 (28,6%)	11 (37,9%)	
Infección respiratoria				0,704
	No	29 (82,9%)	22 (75,9%)	
	Sí	6 (17,1%)	7 (24,1%)	
Infección del tracto urinario				1,000
	No	27 (77,1%)	22 (75,9%)	
	Sí	8 (22,9%)	7 (24,1%)	
Trastornos hidroelectrolíticos				0,885
	No	27 (77,1%)	21 (72,4%)	
	Sí	8 (22,9%)	8 (27,6%)	
Náuseas/ vómitos				0,848
	No	26 (74,3%)	20 (69%)	
	Sí	9 (25,7%)	9 (31%)	
Anorexia				0,245
	No	32 (91,4%)	29 (100%)	
	Sí	3 (8,6%)	0 (0%)	
Alteración de la coagulación				0,692
	No	32 (91,4%)	25 (86,2%)	
	Sí	3 (8,6%)	4 (13,8%)	
Insuficiencia/toxicidad renal				0,192
	No	29 (82,9%)	19 (65,5%)	
	Sí	6 (17,1%)	10 (34,5%)	
Estreñimiento				0,586
	No	34 (97,1%)	27 (93,1%)	
	Sí	1 (2,9%)	2 (6,9%)	
Hiperglucemia esteroidea				0,245
	No	32 (91,4%)	29 (100%)	

Resultados

	Sí	3 (8,6%)	0 (0%)	
Síntomas psiquiátricos/ neuroológicos				0,203
	No	31 (88,6%)	22 (75,9%)	
	Sí	4 (11,4%)	7 (24,1%)	
Insuficiencia suprarrenal				1,000
	No	34 (97,1%)	28 (96,6%)	
	Sí	1 (2,9%)	1 (3,4%)	
Alteraciones hematológicas				0,067
	No	19 (54,3%)	23 (79,3%)	
	Sí	16 (45,7%)	6 (20,7%)	
Alteraciones nutricionales				0,664
	No	25 (71,4%)	23 (79,3%)	
	Sí	10 (28,6%)	6 (20,7%)	
HTA/ Alteraciones miocárdicas				0,103
	No	31 (88,6%)	20 (69%)	
	Sí	4 (11,4%)	9 (31%)	
Alteraciones mucocutáneas				0,380
	No	23 (65,7%)	15 (51,7%)	
	Sí	12 (34,3%)	14 (48,3%)	
Otros				1,000
	No	26 (74,3%)	21 (72,4%)	
	Sí	9 (25,7%)	8 (27,6%)	

En cuanto a las cifras de hipertrigliceridemia (cifras de TG >120 mg/dl) al inicio del tratamiento (día 0), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p 0,478), por lo que ambas muestras eran comparables.

Tabla 34: Comparación entre los niveles de triglicéridos (considerada hipertrigliceridemia si TG >120 mg/dl) en el día 0 y al alta, entre la muestra de estudio y la histórica.

Variable	Cohorte Histórica	Cohorte Estudio	P
TG en día 0			0,478
<=120	19 (61,3%)	15 (75,0%)	
>120	12 (38,7%)	5 (25,0%)	
TG al alta			0,378
<=120	6 (18,2%)	9 (31%)	
>120	27 (81,8%)	20 (69%)	

Con respecto al trasplante, se comparó el tipo de trasplante recibido y el número de trasplantes previos realizados en el mismo paciente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tipo de trasplante realizado (p 0,512), aunque sí en el número previo de trasplante (p 0,014), viéndose un mayor número de trasplantes previos en el grupo de estudio.

Tabla 35: Comparación del tipo de trasplante y trasplantes previos recibidos entre la muestra de estudio y la histórica.

Variable	Cohorte Histórica	Cohorte Estudio	P
Tipo de trasplante			0,512
Alogénico	0 (0,0%)	1 (3,4%)	
Autólogo	12 (34,3%)	9 (31,0%)	
Familiar idéntico	7 (20,0%)	4 (13,8%)	
Haploidéntico	8 (22,9%)	11 (37,9%)	
No emparentado	8 (22,9%)	4 (13,8%)	
Trasplantes previos			0,014
0	26 (74,3%)	17 (58,6%)	
1	5 (14,3%)	1 (3,4%)	
2	3 (8,6%)	11 (37,9%)	
4	1 (2,9%)	0 (0%)	

5.5.3 Parámetros analíticos

Se compararon los valores analíticos de ambos grupos, recogidos en el día 0, a la semana, a las 2 semanas y al alta. Para la comparación dentro de cada cohorte (intragrupos), se utilizó la prueba de rangos con signo de Wilcoxon; y para la comparación entre ambas cohortes (intergrupos), se utilizó la prueba de Mann-Whitney. Se consideró un intervalo de confianza del 95%.

El valor p^1 , que aparece en la *Tabla 36*, muestra las diferencias entre las medianas de los distintos momentos evolutivos de los parámetros analíticos con respecto al valor basal, es decir, diferencias entre el valor basal con la primera semana, con la segunda y al alta.

El valor p^2 , que también se recoge en la *Tabla 36*, muestra si existen diferencias entre ambos grupos en los valores de p^1 en los distintos momentos evolutivos.

En el grupo de estudio, se objetivó disminución del colesterol total en la segunda semana con respecto al valor basal. Por el contrario, en el grupo histórico se objetivó un ascenso. Al comparar las diferencias entre ambos grupos entre la segunda semana y el valor basal, se objetivó una diferencia estadísticamente significativa (p 0,008), que no se mantuvo hasta el alta (p 0,446).

También se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los valores de proteínas totales basales y al alta, habiendo cambios en el grupo control, con una p^2 0,021; y en la prealbúmina en la primera (p^2 0,035) y segunda semana con respecto al valor basal (p^2 0,04).

En cambio, en cuanto a los TG, aunque sí se objetivaron diferencias en el grupo de estudio en la semana 2 y al alta con respecto al valor basal; y en el grupo histórico en los tres momentos evolutivos analizados; al realizar las comparaciones entre ambos grupos (p^2), estas diferencias no

Resultados

fueron significativas, es decir, los TG evolucionaron igual, independientemente de la emulsión lipídica administrada.

No se objetivaron otras diferencias estadísticamente significativas de otras variables al compararlas entre los dos grupos.

Además, se comparó mediante la prueba t de student, el porcentaje de mediciones en las que los valores de TG fue mayor a 120 mg/dl, sin encontrar diferencias significativas entre los grupos, siendo en la muestra de intervención de 55,9% y en la histórica de 62,9% (p=0,432).

Tabla 36: Comparación evolutiva de los parámetros bioquímicos entre ambos grupos.

		Cohorte Estudio			Cohorte Histórica		
Variable	Cambio	Mediana (IC 95%)	p ¹		Mediana (IC 95%)	p ¹	p ²
CT	Sem1 – basal	-17,5 (-85,0; 52,5)	0,470		2,00 (-31,0; 19,0)	0,273	0,503
	Sem2 – basal	-17,8 (-89,5; -3,00)	0,042		19,0 (-22,5; 34,0)	0,191	0,008
	Alta – basal	22,5 (-40,5; 73,5)	0,850		23,0 (-27,0; 44,0)	0,244	0,446
TG	Sem1 – basal	10,0 (-54,0; 217)	0,569		66,0 (14,5; 104)	0,021	0,470
	Sem2 – basal	72,5 (15,5; 184)	0,034		201 (74,5; 254)	0,002	0,347
	Alta – basal	116 (28,0; 328)	0,021		201 (84,0; 254)	0,003	0,703
GOT	Sem1 – basal	-2,83 (-6,92; 4,83)	0,469		0,50 (-8,58; 3,25)	0,445	0,762
	Sem2 – basal	6,00 (-5,57; 16,3)	0,265		2,33 (-7,67; 9,6)	0,659	0,605
	Alta – basal	6,00 (-7,00; 18,0)	0,341		15,0 (-5,50; 18,5)	0,170	0,605
GPT	Sem1 – basal	-2,00 (-10,8; 2,83)	0,261		-3,33(-17,0; -1,33)	0,019	0,252
	Sem2 – basal	6,14 (-7,50; 30,7)	0,160		3,00 (-17,4; 7,89)	0,624	0,243
	Alta – basal	8,00 (2,00; 34,0)	0,025		8,00 (-15,5; 20,5)	0,556	0,594
GGT	Sem1 – basal	12,3 (5,67; 24,2)	0,002		9,7 (4,00; 28,6)	<0,001	0,673
	Sem2 – basal	46,8 (25,6; 73,7)	<0,001		40,6 (24,7; 89,9)	<0,001	0,888
	Alta – basal	82,0 (58,0; 172)	<0,001		52,0 (45,0; 121)	<0,001	0,274
Bilirrubina	Sem1 – basal	-0,22 (-0,23; -0,02)	0,035		-0,08 (-0,15; 0,08)	0,607	0,194
	Sem2 – basal	-0,24 (-0,23; 0,23)	0,648		0,03 (-0,11; 0,16)	0,650	0,451

Resultados

	Alta – basal	-0,25 (-0,30; 0,00)	0,073		-0,10 (-0,20; 0,10)	0,438		0,475
Glucemia	Sem1 – basal	7,17 (3,50; 40,9)	0,019		20,2 (17,7; 41,6)	<0,001		0,240
	Sem2 – basal	-3,33 (-7,64; 35,5)	0,304		26,2 (16,0; 42,4)	<0,001		0,099
	Alta – basal	12,0 (18,0; 62,0)	0,001		10,0 (9,00; 28,5)	0,001		0,228
Plaquetas	Sem1 – basal	0,17 (-48,5; 4,67)	0,176		8,33 (-39,1; 6,92)	0,352		0,790
	Sem2 – basal	-7,86 (-57,1; 8,17)	0,213		4,57 (-48,1; 4,89)	0,158		0,965
	Alta – basal	13,0 (-44,5; 31,0)	0,957		15,0 (-35,5; 19,0)	0,975		0,700
PT	Sem1 – basal	-0,06 (-0,22; 0,06)	0,166		-0,02 (-0,12; 0,30)	0,579		0,156
	Sem2 – basal	0,03 (-0,25; 0,12)	0,407		0,00 (-0,06; 0,38)	0,144		0,111
	Alta – basal	0,00 (-0,25; 0,25)	0,819		0,05 (0,01; 0,60)	0,012		0,021
Albúmina	Sem1 – basal	-0,18 (-0,27; -0,06)	0,006		-0,12 (-0,29; 0,08)	0,312		0,410
	Sem2 – basal	-0,29 (-0,39; -0,11)	0,006		-0,21 (-0,52; 0,09)	0,166		0,488
	Alta – basal	-0,20 (-0,45; 0,00)	0,052		0,00 (-0,35; 0,20)	0,696		0,183
Pre-albúmina	Sem1 – basal	-12,2 (-23,3; 5,00)	0,156		2,10 (-2,18; 7,60)	0,240		0,035
	Sem2 – basal	-17,2 (-25,3; -1,04)	0,047		2,90 (-0,50; 11,5)	0,067		0,004
	Alta – basal	-3,90 (-15,3; 10,7)	0,375		2,90 (-1,85; 11,8)	0,102		0,126
PCR	Sem1 – basal	3,23 (-0,23; 4,08)	0,076		1,71 (-0,23; 2,84)	0,076		0,784
	Sem2 – basal	2,94 (0,35; 4,84)	0,019		1,91 (0,30; 4,51)	0,019		0,888
	Alta – basal	0,75 (-1,75; 1,95)	0,525		-0,25 (-2,15; 0,95)	0,791		0,558

¹ Prueba de rangos con signo de Wilcoxon

² Prueba de Mann-Whitney

Estos resultados se pueden observar en las *Figuras 6 a 17*. En cada variable, la primera figura muestra las diferencias entre las medianas recogidas en la *Tabla 36*, reflejándose en cada grupo y momento evolutivo, la mediana y el RIQ 1 y 3. La segunda figura muestra la evolución en el tiempo de las medianas de ambos grupos.

Resultados

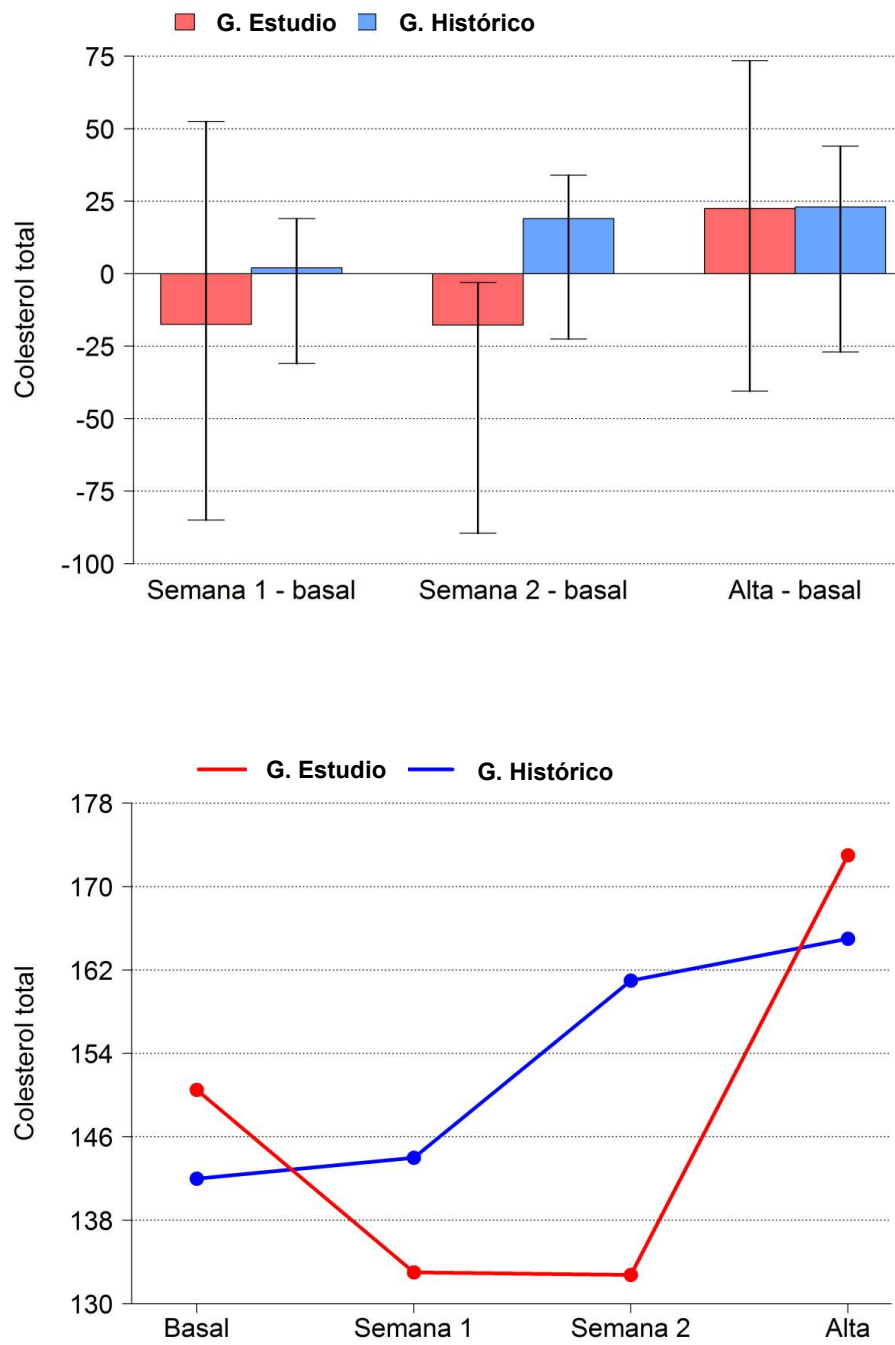


Figura 6: Niveles de colesterol total en el grupo de estudio y en el grupo histórico comparados evolutivamente.

Resultados

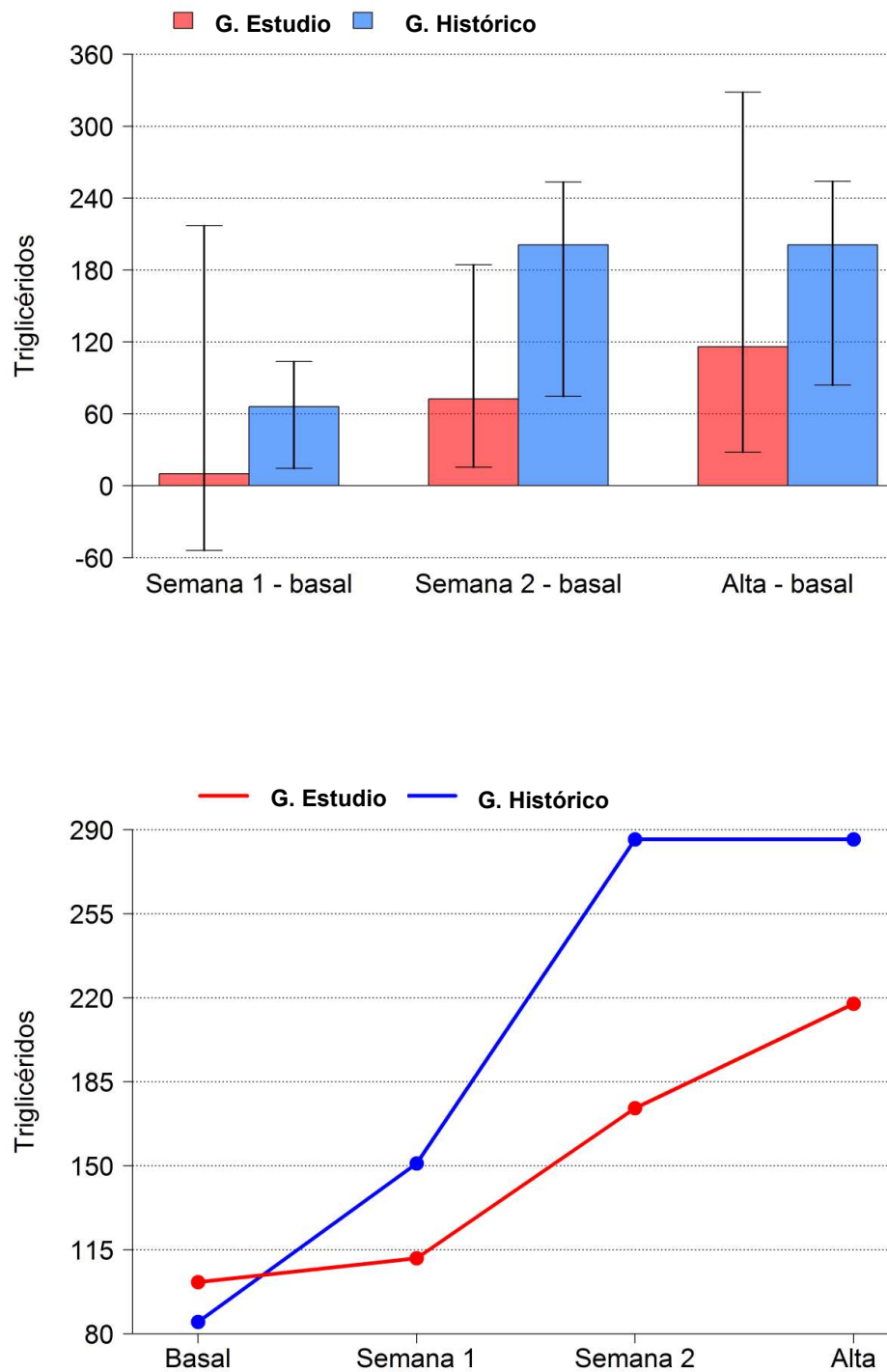


Figura 7: Niveles de triglicéridos en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.

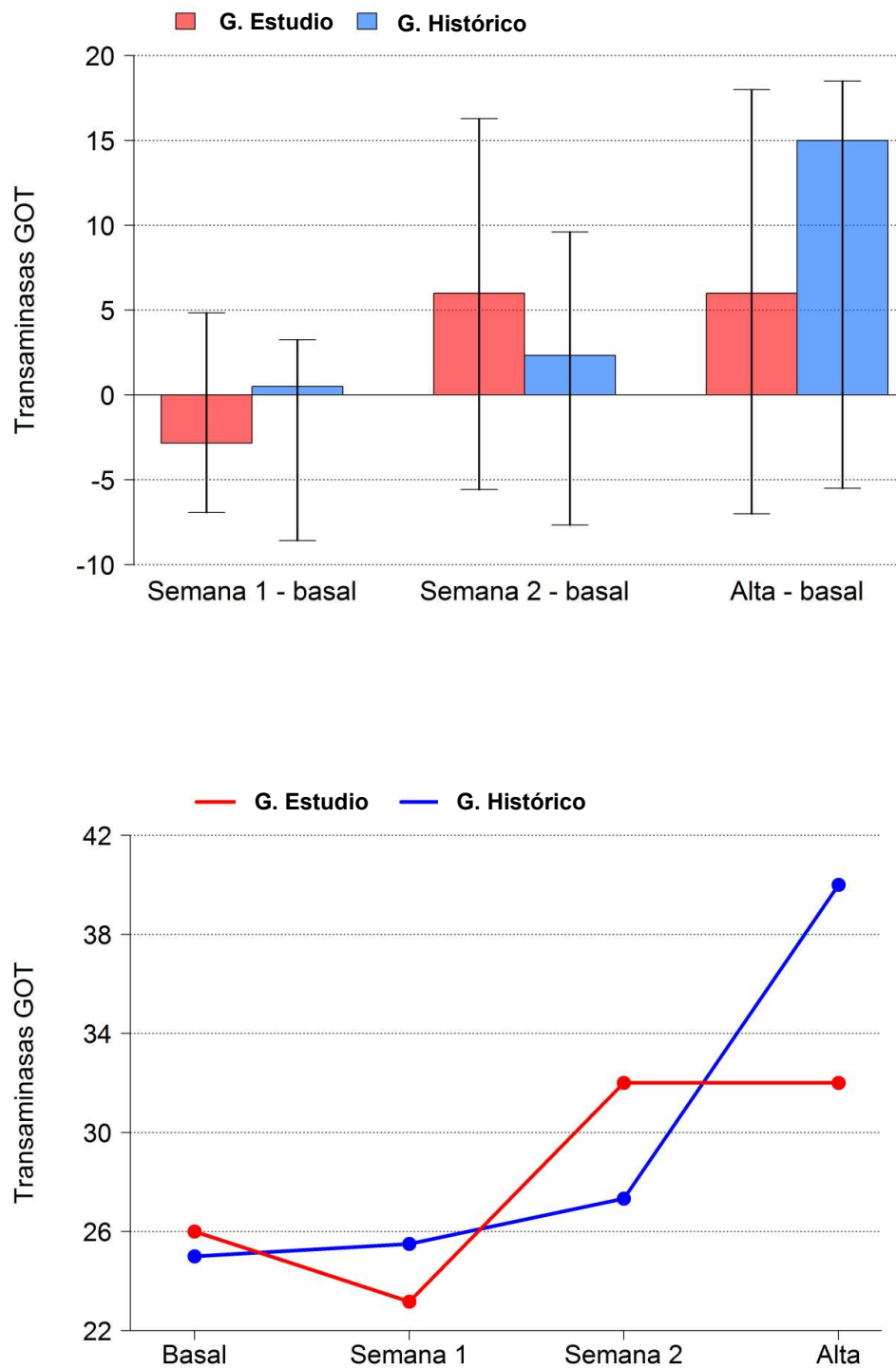


Figura 8: Niveles de GOT en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.

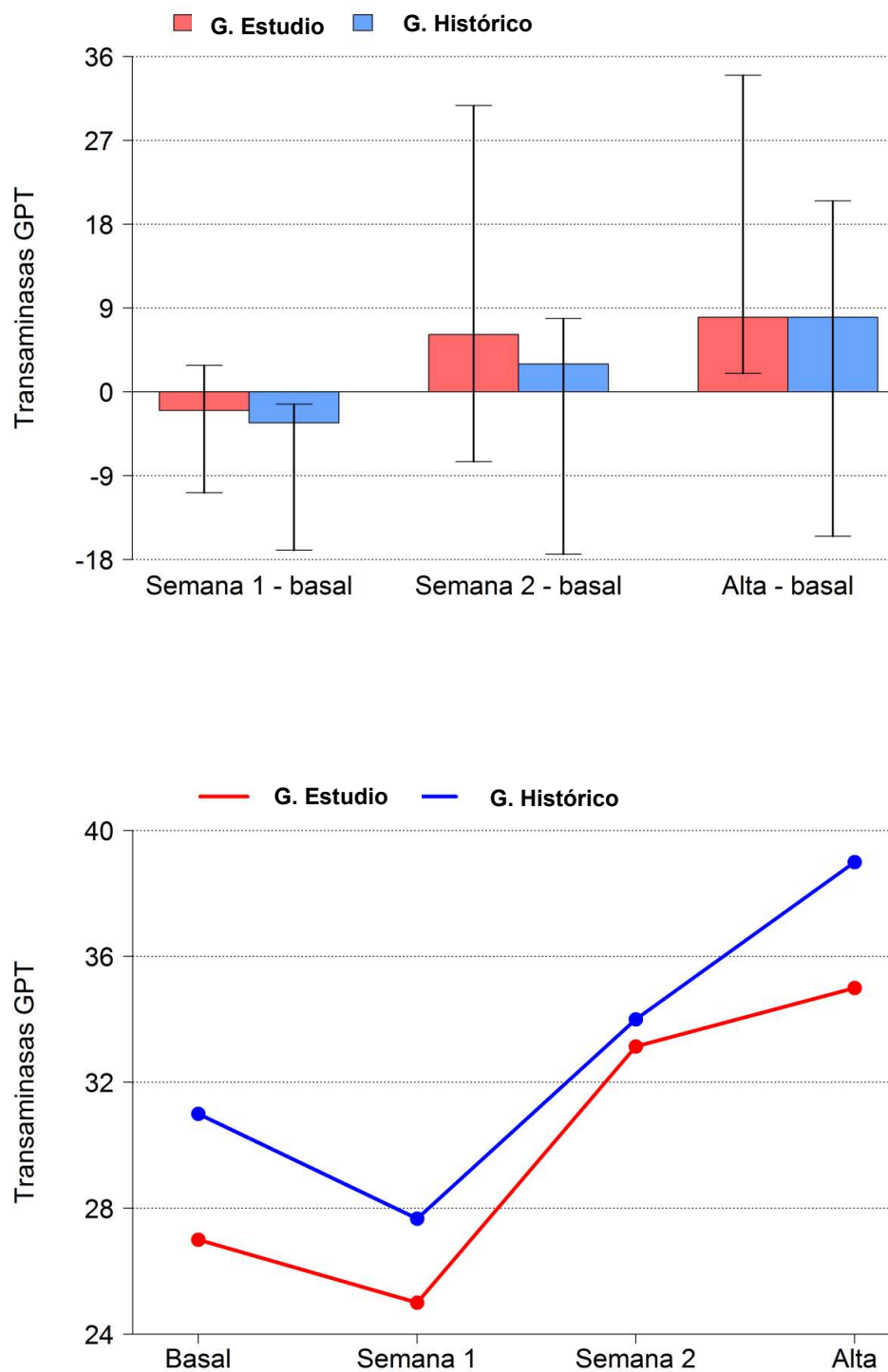


Figura 9: Niveles de GPT en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.

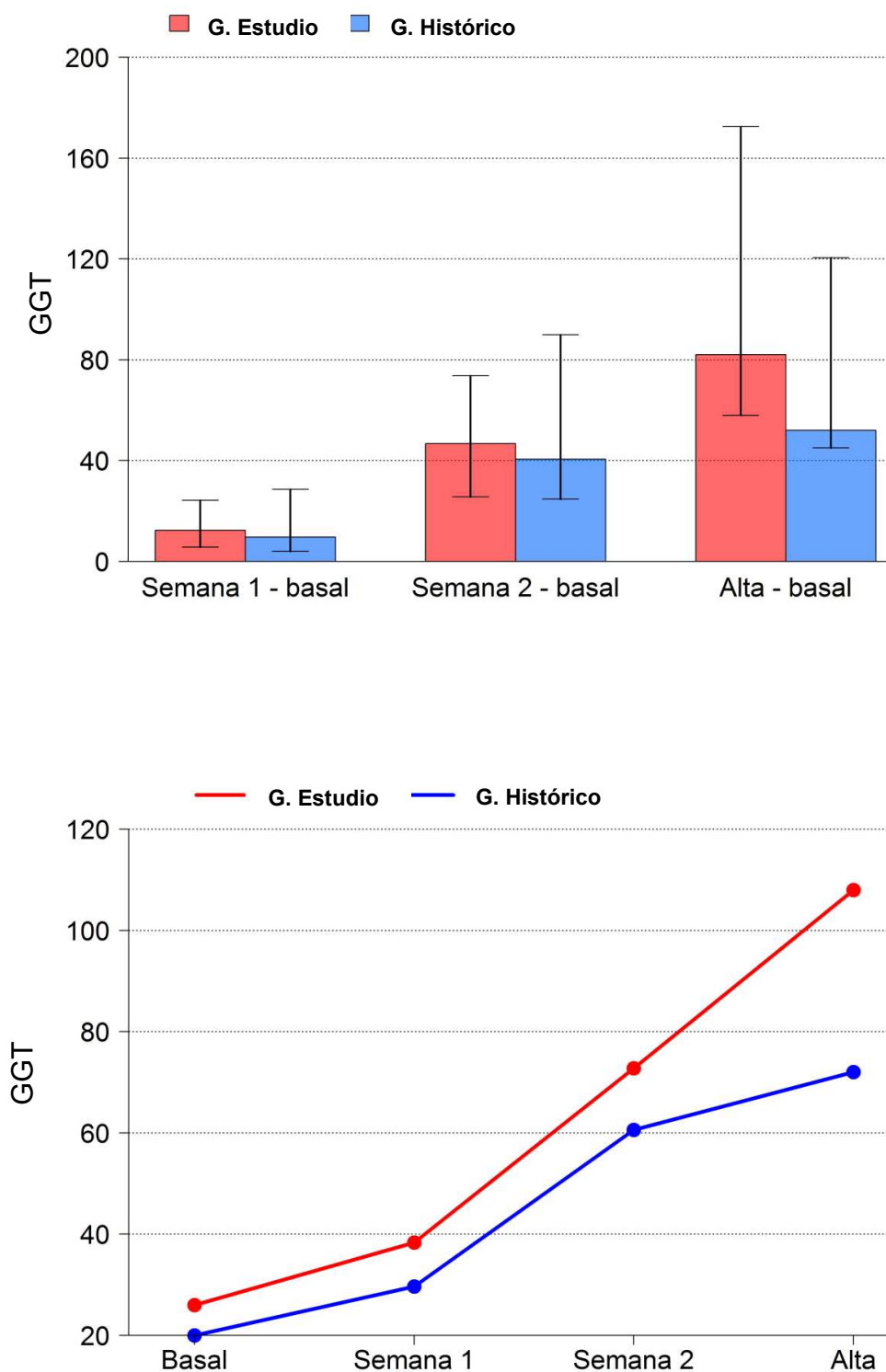


Figura 10: Niveles de GGT en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.

Resultados

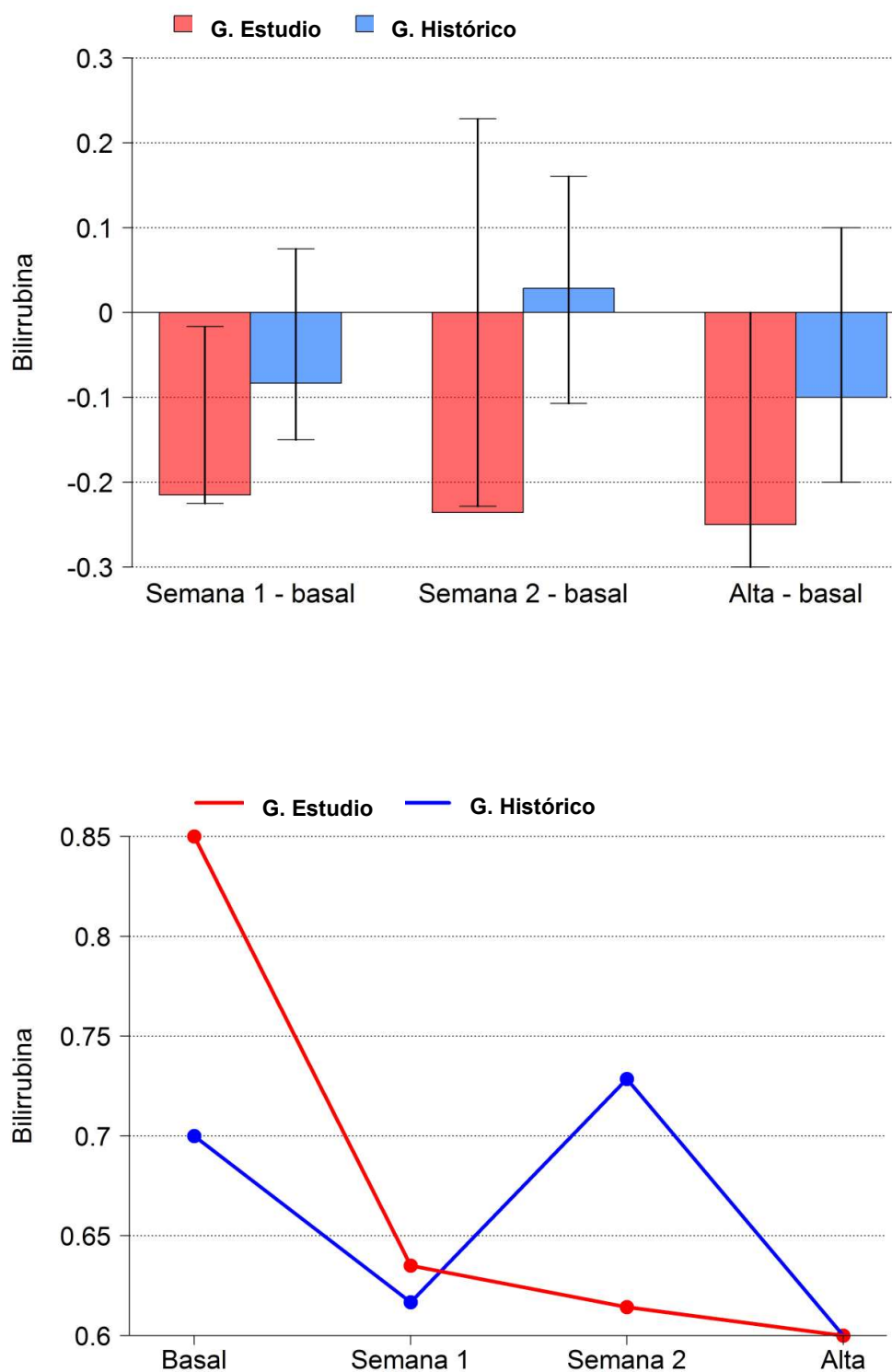


Figura 11: Niveles de bilirrubina en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.

Resultados

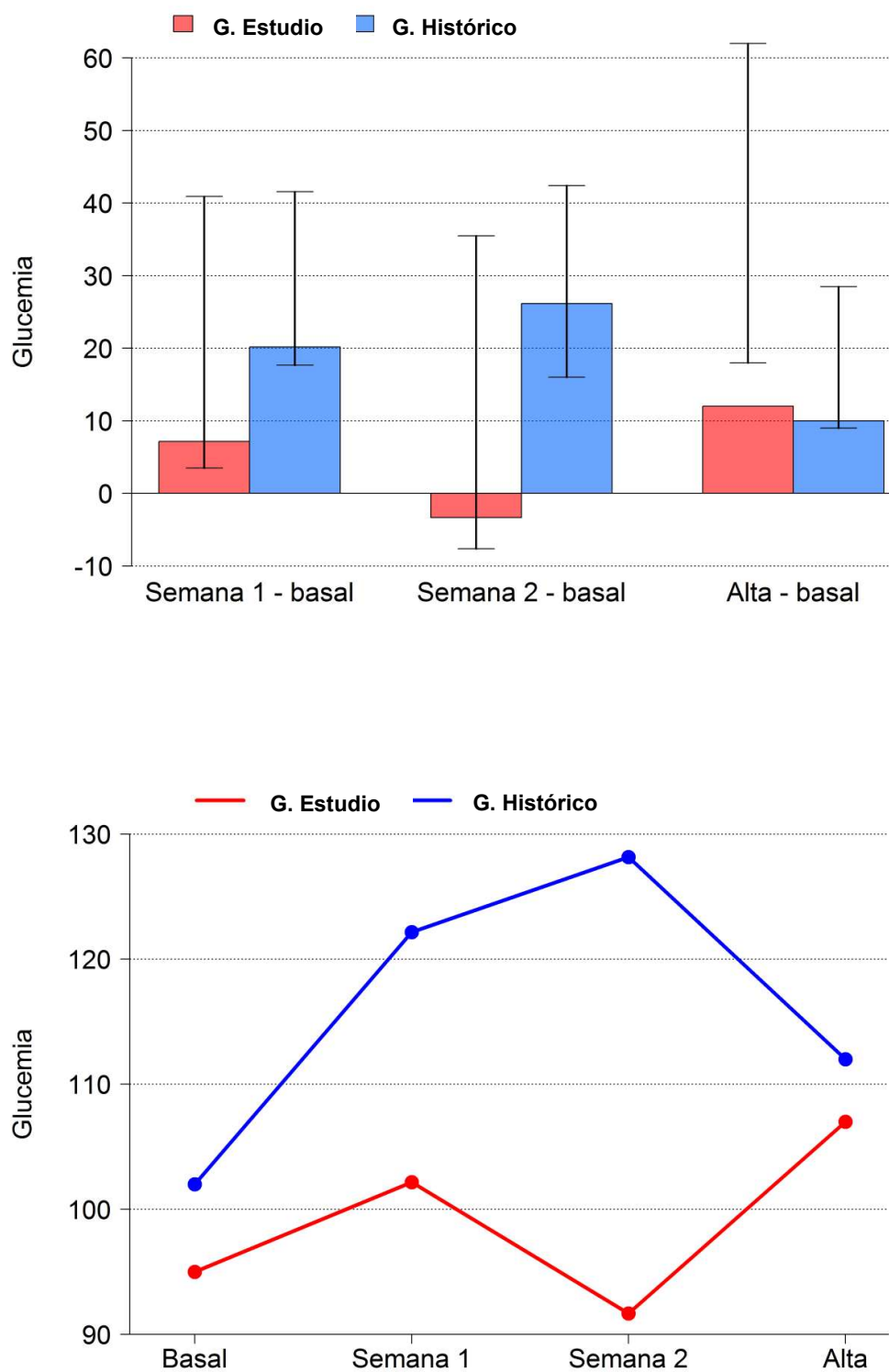


Figura 12: Niveles de glucemia en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.

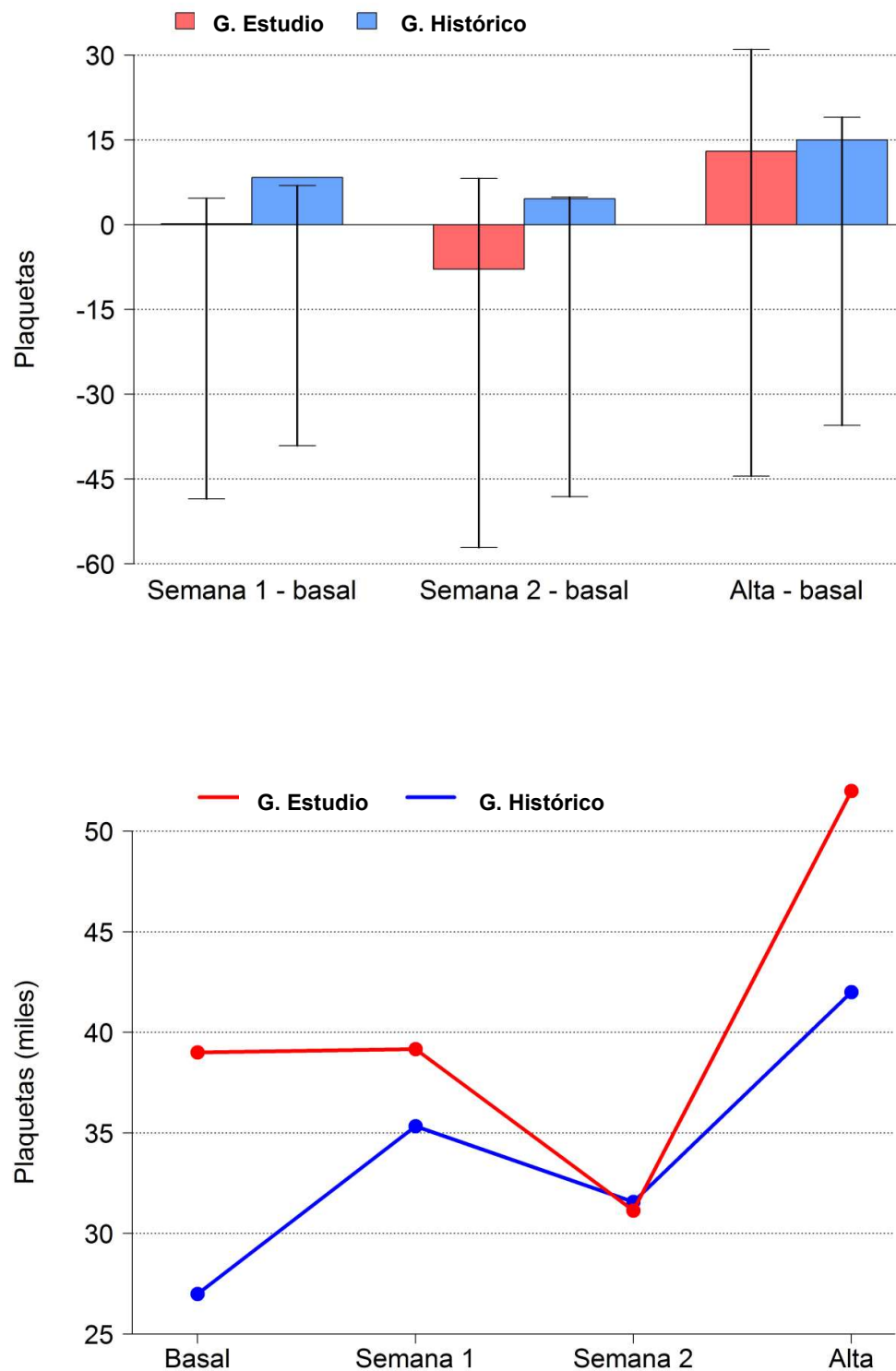


Figura 13: Niveles de plaquetas en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.

Resultados

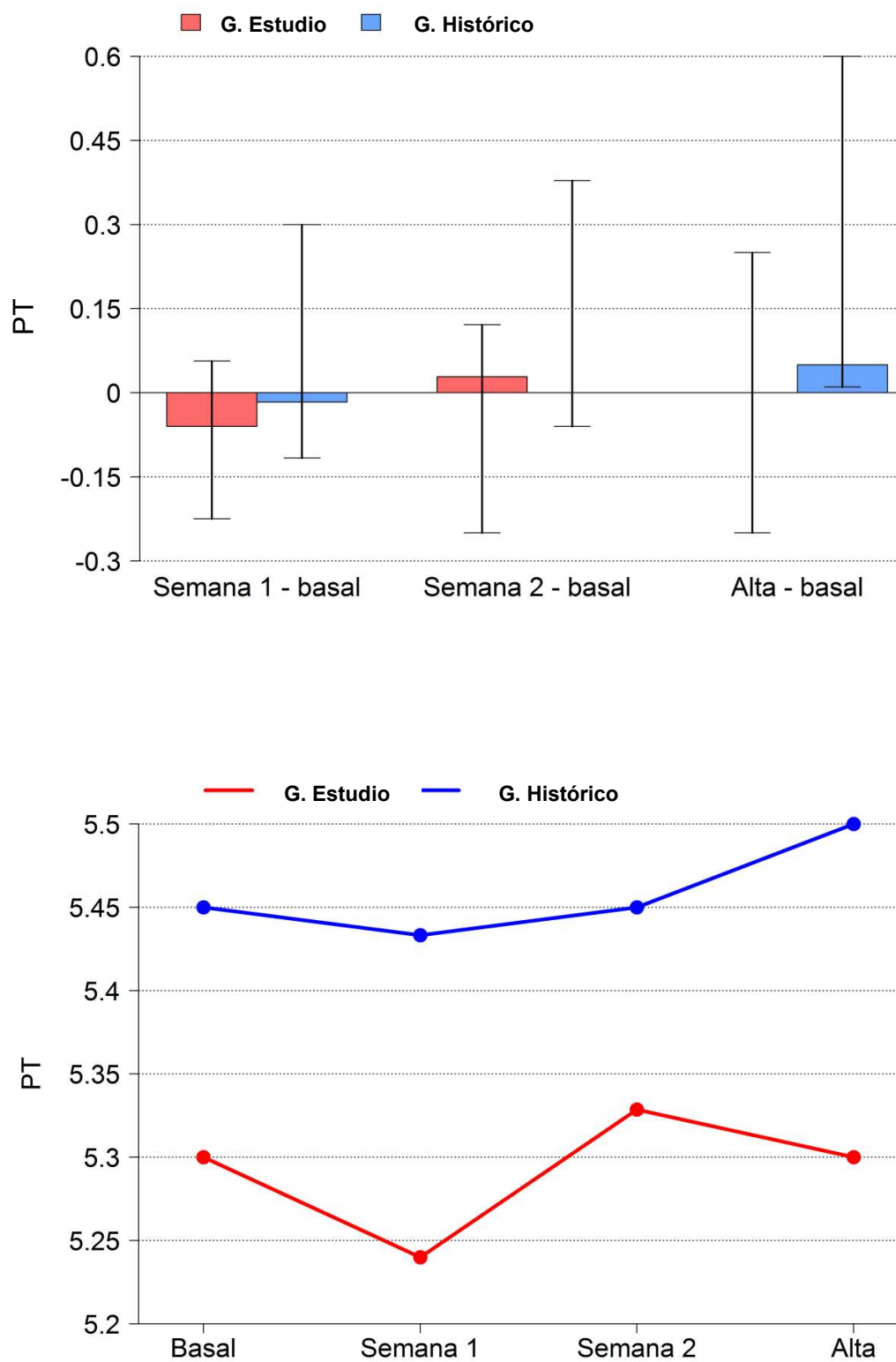


Figura 14: Niveles de proteínas totales en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.

Resultados

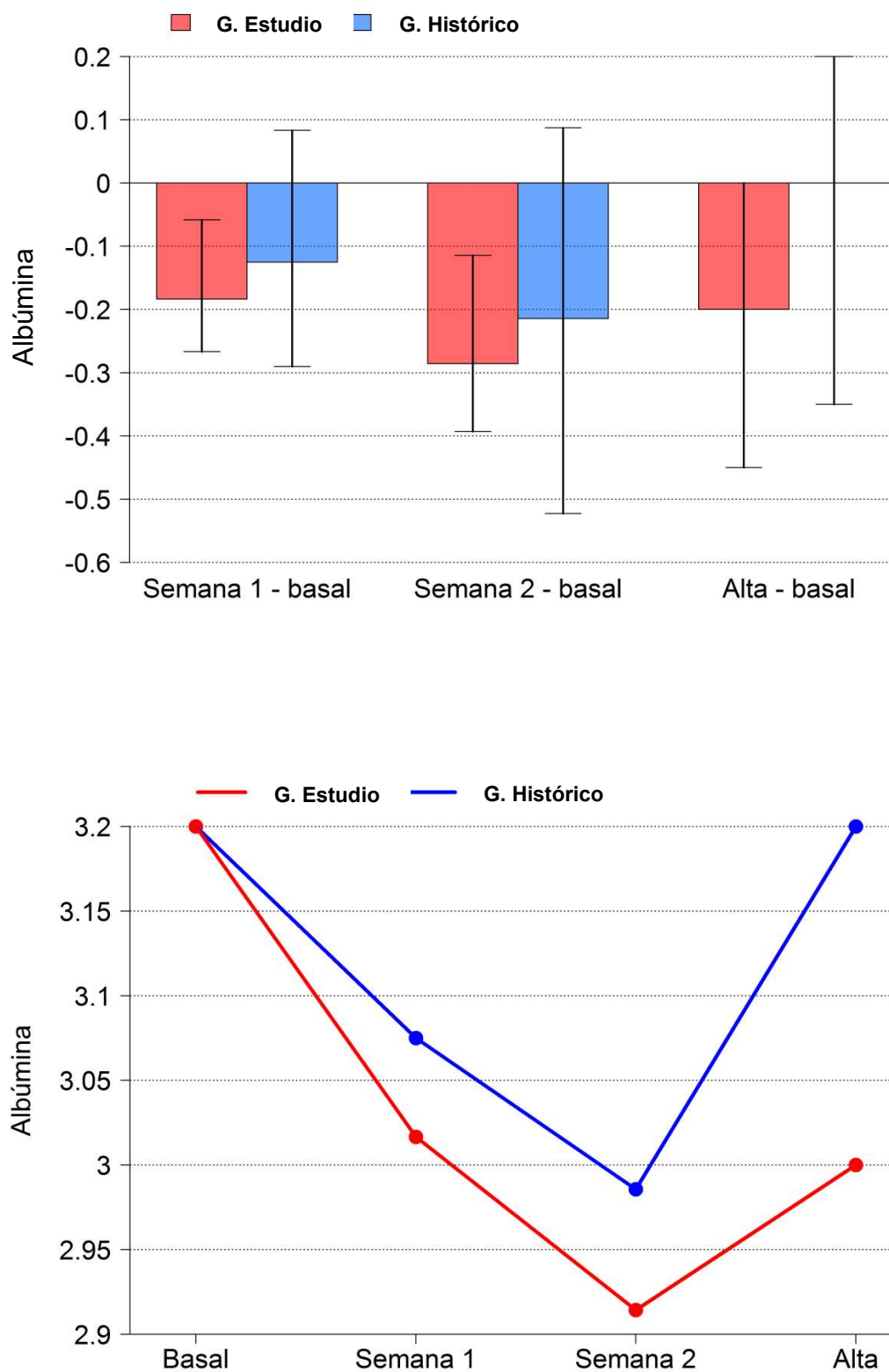


Figura 15: Niveles de albúmina en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.

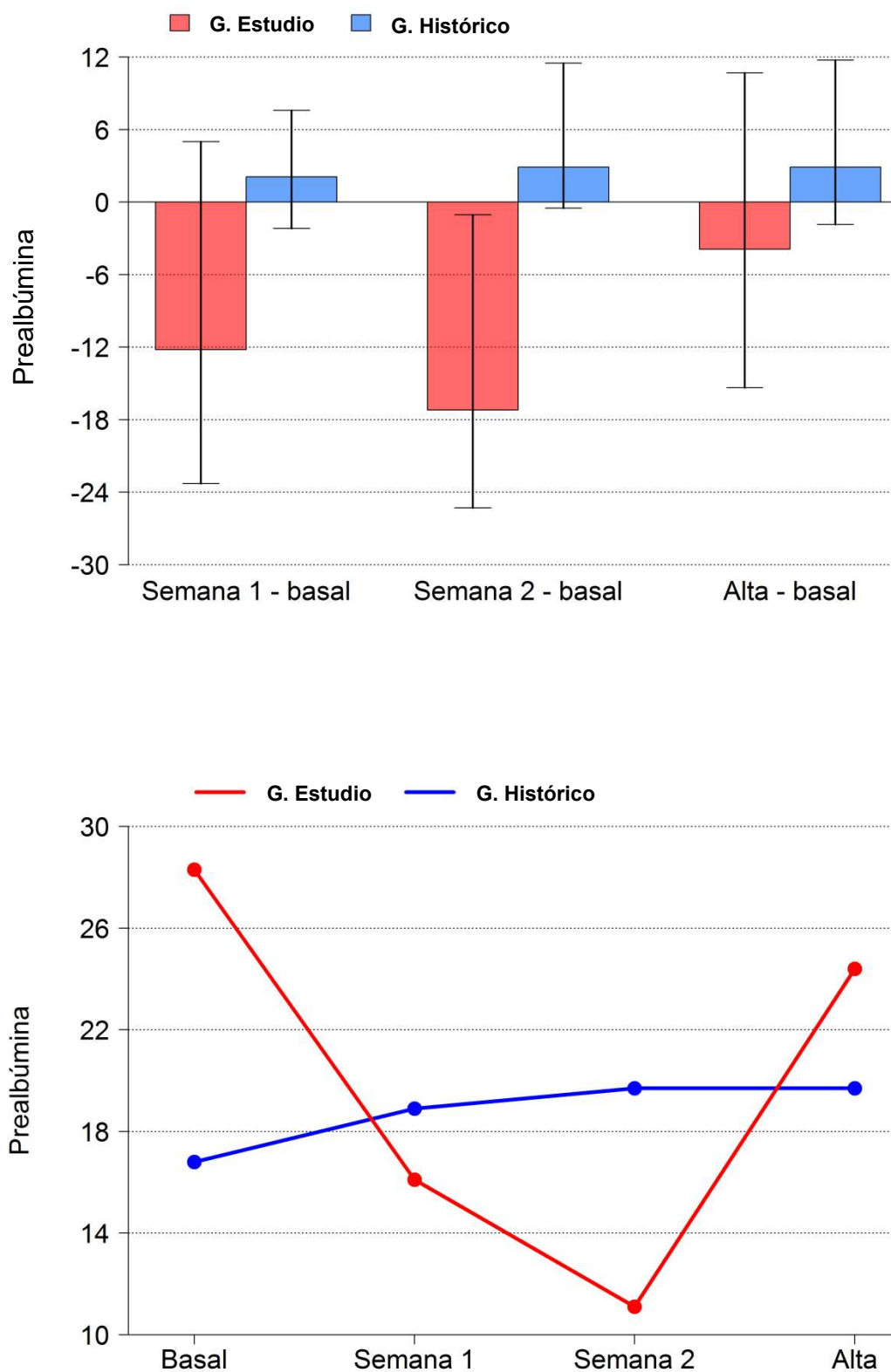


Figura 16: Niveles de prealbúmina en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.

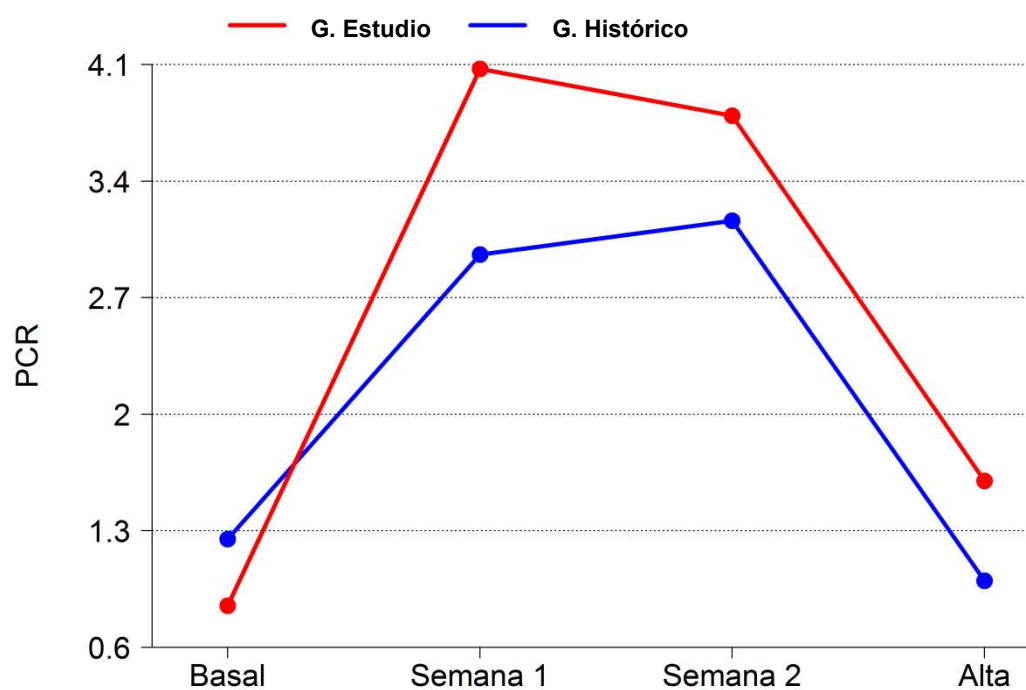
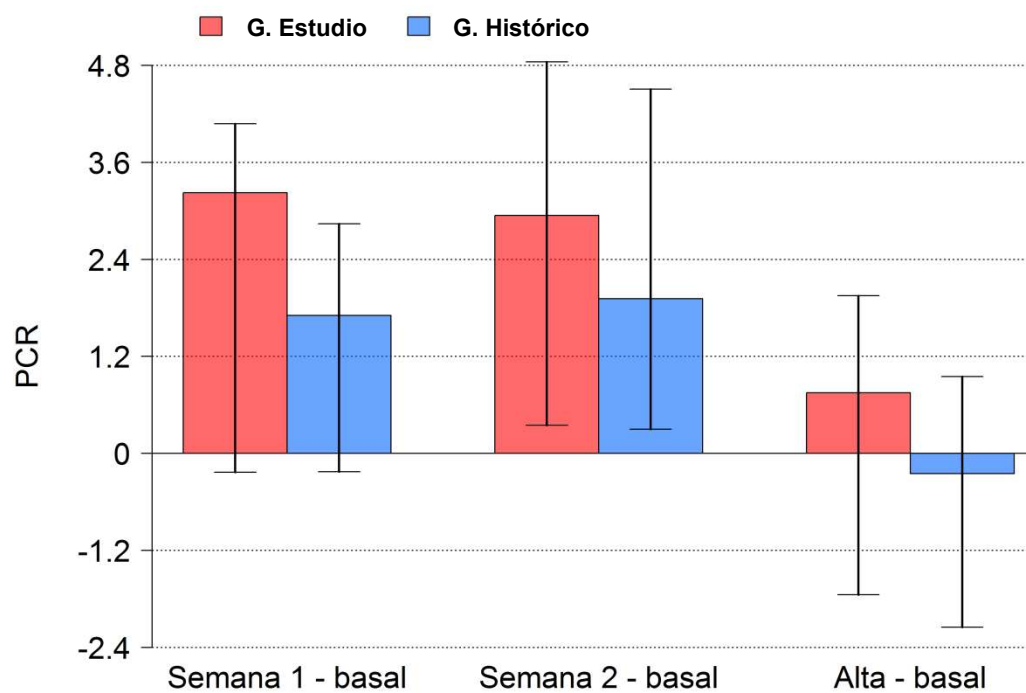


Figura 17: Niveles de PCR en el grupo de estudio y en el histórico comparados evolutivamente.

6 Discusión

Discusión

Los pacientes en los que se ha llevado a cabo nuestro estudio son pacientes oncológicos, muy complejos y con patología grave y diversa concomitante a su propia patología de base.

Las emulsiones lipídicas a base de aceite de soja y de coco que se han utilizado tradicionalmente en nuestro centro, debido al alto componente de ácidos grasos ω 6, pueden empeorar la evolución de estos pacientes al alterar la respuesta inflamatoria e inmune y la función hepática. Por ello se han desarrollado como alternativa a estas emulsiones lipídicas nuevas emulsiones mixtas que incluyen ω 3. En ellas, aumentaría la relación de LCPUFAs ω 3: ω 6, desplazando los LCPUFA ω 6 de las membranas celulares de células inmunes, una de las causas principales de modulación de la inflamación sistémica^{20,21}. Además, las emulsiones lipídicas que incorporan aceite de oliva aportan α -tocoferol, un antioxidante que se relaciona entre otros, con un efecto antitumoral^{24,25}.

Por todo esto, pensamos que estas emulsiones lipídicas mixtas que incluyen ω 3 pueden mejorar la situación clínica y la evolución de estos pacientes críticos.

6.1 Variables antropométricas y de ingesta de nutrientes en pacientes que han recibido NP

La desnutrición es un problema común en niños hospitalizados, y un factor importante reconocido en la evolución de la enfermedad. Entre estos niños se incluyen los que precisan trasplante de precursores hematopoyéticos por leucemia u otros tumores. La prevalencia de desnutrición oscila entre el 6 y el 50% en este grupo de pacientes¹⁴¹. En ellos, la desnutrición influye en el pronóstico temprano de la enfermedad, pues el tratamiento nutricional ha sido relacionado con una mejor tolerancia de la quimioterapia, mejorando la supervivencia y la calidad de vida, además de disminuir el riesgo de infección en estos pacientes que reciben quimioterapia¹⁴². Existe evidencia de que un soporte nutricional temprano y apropiado ayuda a la recuperación de estos pacientes hospitalizados¹⁴³⁻¹⁴⁸.

En nuestra muestra un total de 3 pacientes (4,7%) padecían desnutrición aguda al ingreso (dos del grupo de estudio [6,9%] y uno del grupo histórico [2,9%]), adecuándose el aporte calórico y de nutrientes a esta situación nutricional. Al alta, en ninguno de los pacientes (en los que se recogió el peso) se objetivó desnutrición. El hecho de iniciar la NP de forma temprana y adecuada pudo influir en que no desarrollaran desnutrición tras el tratamiento recibido con TPH. Estas cifras son menores a las descritas en la literatura¹⁴³⁻¹⁴⁸ incluso observándose, en contra de lo que cabría esperar, un porcentaje más elevado de sobrepeso y obesidad (18 pacientes en total [28,1%], 8 en el grupo de intervención [27,6%] y 10 en el histórico [28,6%]). Al alta, estos pacientes con malnutrición tuvieron una mejoría: de aquellos en los que se les realizó la antropometría al alta, en ninguno se observó desnutrición, y el sobrepeso y la obesidad descendió (10 pacientes en total [15,6%], 3 de la muestra de intervención [10,3%] y 7 de la histórica [20%]). Esto nos puede hacer pensar que el aporte calórico administrado en la NP pudo ayudar a resolver estos estados de malnutrición, ya fuera por exceso o por defecto.

El trasplante por sí mismo, conlleva un alto riesgo de desnutrición¹⁴⁶. El tratamiento de acondicionamiento puede originar náuseas, vómitos, hiporexia, diarrea, mucositis, dolor abdominal, aversiones alimentarias, alteración del gusto y cansancio entre otras complicaciones, que pueden originar una menor ingesta en el niño que lo recibe¹⁴⁵. En nuestra muestra, los pacientes del grupo de estudio y los de la serie histórica mostraron ingestas similares ($p=0,689$), por lo que a priori, este hecho no cambiaría la evolución de los grupos.

La ausencia de nutrición oral o enteral, tiene algunas consecuencias metabólicas y endocrinas para la función intestinal y hepática. Algunos estudios experimentales¹⁴⁹⁻¹⁵¹ han demostrado que el ayuno disminuye la secreción de algunas hormonas gastrointestinales (como la colecistoquinina, gastrina y péptido YY). Estas hormonas estimulan el flujo biliar, la contracción de la vesícula biliar y mantienen la motilidad intestinal, por lo que la ausencia de alimentación oral o enteral alteraría todas estas funciones.

En cuanto a la administración de NE, el 6,9% del grupo casos y el 5,7% del grupo control (dos pacientes de cada grupo) la recibieron, sin tampoco haber diferencias estadísticamente significativas ($p=1$).

En un estudio realizado por Cohen y Maurice¹⁴⁶ observaron que el 20% de los niños que recibieron trasplante de precursores hematopoyéticos tuvieron riesgo de desnutrición. En otro estudio realizado¹⁴⁷, en el que los niños también recibieron trasplante de precursores hematopoyéticos, describieron que el 46% de los pacientes tuvieron desnutrición. Nevra et al.¹⁴⁸ también realizaron un estudio similar, observando desnutrición en el 47,5% de los niños que precisaron trasplante, a pesar de recibir soporte nutricional en los casos en los que existía indicación. La alta frecuencia de desnutrición en este estudio pudo ser debida a las enfermedades subyacentes primarias, que indicaron la realización del trasplante, el tratamiento con quimioterapia y otros tratamientos recibidos.

De acuerdo con las guías de la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral¹⁵², se recomienda administrar soporte nutricional a aquellos pacientes que vayan a recibir trasplante de precursores hematopoyéticos y que ya padezcan o se prevea aparición de desnutrición, o malabsorción de nutrientes en los días posteriores al trasplante. Las guías de la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral¹⁵³ recomiendan que es preferible el uso de NP antes que la NE, sobre todo en pacientes que han recibido o vayan a recibir trasplante de precursores hematopoyéticos. De acuerdo con estas guías, a nuestros pacientes se les inició la NP de forma temprana, cuando se preveía que el grado de ingesta iba a ser menor de las dos terceras partes de su ingesta calórica diaria recomendada durante al menos 5 días, o antes si ya existía un grado de desnutrición previo.

Muchos autores consideran que es más seguro utilizar NE como paso intermedio entre la NP y la alimentación oral en pacientes con complicaciones gastrointestinales^{44,154,155}. En la mayoría de los casos, a nuestros pacientes la NP se suspendió el mismo día que se fueron de alta, disminuyendo los aportes a la mitad el día anterior, sin utilizar previamente NE como paso intermedio.

Hau Lee et al.¹⁵⁶ realizaron un metaanálisis que recogía estudios realizados entre los años 2004 y 2014, en los que se estudiaba el tratamiento nutricional administrado en unidades de cuidados intensivos pediátricos. En él concluían que una evaluación nutricional debería ser realizada en estos pacientes para poder determinar la prevalencia y el impacto de la desnutrición, y que el soporte nutricional debe ser administrado de forma prioritaria, optimizando el uso de NE. Sin embargo, no vieron una fuerte evidencia para algunos aspectos de un tratamiento nutricional óptimo en estos pacientes críticos.

En definitiva, la monitorización del estado nutricional y el inicio temprano del soporte podrían mejorar la recuperación de los pacientes críticos, influyendo en el éxito del trasplante y disminuyendo los efectos secundarios durante el mismo.

6.2 Variables relacionadas con la NP

En la NP hay que asegurar un aporte calórico suficiente a partir de una mezcla adecuada de hidratos de carbono, aminoácidos y lípidos, con una revisión periódica de los mismos. Para el cálculo del aporte energético habrá que tener en cuenta la administración oral o enteral que esté recibiendo el paciente. Por ello, a nuestros pacientes se les anotaba y revisaba diariamente el grado de ingesta oral (reflejado en el apartado anterior).

La mayoría de los pacientes con enfermedades graves, tienen un balance nitrogenado negativo, dado que el catabolismo proteico es mayor que su síntesis. El efecto es la disminución de la masa muscular, siendo los neonatos y niños pequeños los más sensibles. Un soporte nutricional adecuado, con una cantidad de proteínas suficiente evitaría este efecto¹⁵⁷. En nuestra muestra, el aporte proteico administrado en la NP fue de media y en la muestra general de 1,71 g/kg/día (1,62 g/kg/día en el grupo de intervención, y 1,79 g/kg/día en el grupo histórico), sin objetivar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, con un valor $p = 0,17$.

Estos niños con enfermedades graves, requieren una demanda ajustada de energía, en relación con el estrés desencadenado por el propio proceso, por lo que, para asegurar un aporte calórico suficiente, habrá que multiplicar el GER por un factor de actividad o de estrés, que varía en función de la enfermedad y el paciente. En los pacientes de este estudio, se intentó realizar de la forma más individualizada posible, realizando calorimetría indirecta en aquellos casos en los que fue posible. Gracias a la calorimetría indirecta, se pudo determinar con mayor exactitud la energía a administrar para cada uno de ellos, a partir del valor GER, y el gasto metabólico que presentaban, ajustando el factor de actividad a partir de estos datos.

Esos requerimientos extras fueron descritos por Souba y Wilmore¹⁵⁸ y se obtenían multiplicando el GER por un factor de estrés para la enfermedad determinada (*Tabla 38*).

Tabla 37: Factor de estrés (tomado de Souba y Wilmore)^{Error! Marcador no definido.158}.

Enfermedad	Factor de estrés
Hiporexia	0,85 – 1
Postquirúrgicos	1 – 1,05
Cáncer	1,1 – 1,45
Peritonitis y sepsis	1,05 – 1,25
Politraumatizados, quemados y sepsis grave	1,3 – 1,55

Esta energía se aportará en forma de proteínas, lípidos e hidratos de carbono. En una dieta equilibrada, su proporción será de 15:35:50 respectivamente. Para un uso adecuado de proteínas, al menos 150 kcal no proteicas necesitan ser administradas por gramo de nitrógeno provisto. Estos requerimientos varían con la edad del paciente, la gravedad del proceso y si existe o no enfermedad previa¹⁵⁹.

En los pacientes incluidos en este estudio, se utilizó un factor de actividad o estrés entre 1,1 y 1,3 teniendo en cuenta las menciones anteriores; y tomando la mediana como valor, se administró en forma de proteínas el 14,8% de las kcal totales, de lípidos el 28,6%, y de hidratos de carbono el 65,7%. De media, el aporte calórico total administrado fue de 44,5 kcal/día ($\pm 14,5$ DE) en el grupo de estudio, y de 46,4 kcal/día ($\pm 15,8$ DE) en el grupo histórico, sin haber diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,618$).

Habitualmente las dosis de lípidos utilizadas son entre 2-3 gramos/kg/día. Un exceso de lípidos puede afectar la respuesta inflamatoria y aumentar el estrés oxidativo en algunos pacientes, aumentando la producción de radicales libres y disminuyendo las defensas antioxidantes enzimáticas y metabólicas, pudiendo dar lugar a la muerte celular³³⁻³⁵. Con el fin de disminuir el daño hepático secundario al uso de emulsiones lipídicas, se ha utilizado la restricción de lípidos en la NP, ya que dosis mayores a 1 g/kg/día se asocia a un aumento de los parámetros

bioquímicos de colestasis y alteración de la función hepática³⁶⁻⁴¹. En las dosis restringidas, esta cantidad de lípidos es igual o menor a 1 g/kg/día^{81,160}.

Nuestros pacientes recibieron de forma general una dosis media de lípidos de 1,32 g/kg/día (\pm 0,54 DE). La cantidad media recibida en el grupo de estudio fue de 1,27 g/kg/día (\pm 0,43 DE) y en el grupo histórico de 1,36 g/kg/día (\pm 0,63 DE), sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,511$). Estas dosis se aproximan más a la dosis restringida de lípidos (1 g/kg/día) que a las dosis que clásicamente se han recomendado en la NP (2-3 g/kg/día). A pesar de ello, en un total de 5 pacientes (7,8%), dos del grupo de intervención (6,9%) y tres del grupo histórico (8,6%) hubo que suspender la emulsión lipídica en la NP debido a hipertrigliceridemia. No obstante, estas cifras son menores que las observadas en otros estudios.

La duración de la NP también puede influir en el desarrollo de daño hepático secundario⁷⁶⁻⁷⁸. En cuanto al tiempo que recibieron NP, en nuestros pacientes tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,27$). Los pacientes del grupo de intervención tuvieron una duración media de 14 días (\pm 10 DE) y los de la serie histórica de 13 días (\pm 9 DE).

La NP se puede administrar de forma continua o ciclada. La administración continua se ha relacionado con una mayor incidencia de daño hepático secundario a su uso. En esta muestra, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al uso ($p= 0,68$), habiéndose ciclado en 2 pacientes del grupo de intervención (6,9%) y en 4 pacientes del grupo histórico (11,4%).

6.3 Complicaciones y mortalidad temprana

El uso prolongado de NP está relacionado con riesgos y complicaciones significativas, incluyendo principalmente la alteración de la

función hepática. Su incidencia varía entre un 25 a un 60% en niños que han recibido NP prolongada, dependiendo del criterio seguido para su diagnóstico⁷⁶⁻⁷⁸.

En nuestro estudio no se vieron diferencias significativas en cuanto a las complicaciones de ambos grupos ($p=0,379$). De media, los pacientes del grupo de intervención tuvieron un número global de complicaciones de 6,55 ($\pm 3,78$ DE). Al dividirlos por subgrupos, como media cada paciente tuvo 2,79 ($\pm 1,5$ DE) complicaciones que potencialmente alteraban la función hepática y 3,76 ($\pm 2,63$ DE) complicaciones que no la variaban. En cuanto al grupo histórico, cada paciente padeció de media 5,69 ($\pm 3,98$ DE) complicaciones generales, 2,46 ($\pm 1,76$ DE) complicaciones que solían cursar con alteración de la función hepática y 3,23 ($\pm 2,59$ DE) complicaciones que no. En estos subgrupos tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas: $p=0,419$ en las primeras y $p=0,421$ en las segundas.

En cuanto a la colestasis, de los pacientes incluidos en este estudio, tan sólo un paciente (2,9%) perteneciente al grupo histórico, la desarrolló como complicación al alta. No se vieron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de colestasis entre los dos grupos ($p=1$), por lo que la evolución de la complicación hepática más frecuente según la mayoría de los estudios⁷⁶⁻⁷⁹, apenas fue testimonial, sin que la emulsión lipídica utilizada influyera en su desarrollo.

Tampoco se objetivaron diferencias significativas en cuanto a otras complicaciones representativas de daño hepático, como es esteatosis hepática ($p=0,453$), afectación hepatoesplénica ($p=0,453$), pancreatitis aguda ($p=0,586$), o toxicidad hepática ($p=0,993$).

Algunos estudios hablan de la existencia de alteraciones de la coagulación secundaria al uso de emulsiones lipídicas mixtas con $\omega 3$ ^{108-110,112,161}. Aunque este dato no era uno de los objetivos principales de este estudio, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas de las complicaciones relacionadas con alteración de la coagulación ($p=0,692$),

presentándola el 13,8% (n=4) de los pacientes del grupo de intervención y el 8,6% (n=3) del grupo histórico, ni en otros trastornos que pudieran estar relacionados como son la hemorragia digestiva (p=1) o la enfermedad venooclusiva (p=1).

Por otro lado, aunque parece que las emulsiones lipídicas que incluyen ω 3, reducen la estancia hospitalaria¹¹⁶, en nuestra serie no se vieron diferencias significativas con las obtenidas en el grupo histórico (p= 0,839).

Con respecto a la mortalidad, el 24,1% (n=7) de los pacientes del grupo de estudio y el 11,4% (n=4) de los pacientes del grupo histórico fallecieron en los 6 meses posteriores al trasplante, dos de estos pacientes del grupo de estudio durante el ingreso del trasplante. A pesar del mayor número de fallecimientos de los pacientes incluidos en este grupo, las diferencias no fueron significativas (p= 0,203).

Uno de los motivos que pudo influir en la morbilidad de los pacientes, y empeorar la evolución del grupo de estudio, fue el número de trasplantes previos recibidos, pues había diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p= 0,014) habiendo recibido el grupo de estudio un porcentaje acumulado de dos o más trasplantes del 37,9% (n= 11) frente a un 11,5% (n= 4) del grupo histórico.

Para prevenir la alteración de la función hepática se requiere un enfoque multidisciplinario. En cuanto a la NP, dosis no elevadas de LCT (administrados a partir del aceite de soja) puede ser un hecho importante para la prevención o el manejo del daño hepático, siendo necesario para aportar una dosis adecuada de AG esenciales.

Aunque fisiopatológicamente es razonable pensar que las emulsiones lipídicas mixtas que incluyen AG ω 3, pueden mejorar la evolución de los pacientes hospitalizados, aun no se ha podido demostrar en los estudios existentes en la literatura. Los datos que mostramos en nuestro estudio, también van acordes con los ya realizados, sin haber observado disminución de la estancia hospitalaria o del número de

complicaciones en aquellos pacientes que recibieron emulsión lipídica mixta con $\omega 3$.

Existen algunos estudios¹⁶² que, a pesar de observar un mayor poder antioxidante de los AG $\omega 3$, no han objetivado mejoría en la evolución clínica de los pacientes.

6.4 Tratamiento recibido

El tratamiento acondicionador en los pacientes que reciben trasplante de precursores hematopoyéticos aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno y disminuye la concentración de antioxidantes y algunas enzimas, vitaminas E y C, y β -carotenos¹⁶³⁻¹⁶⁵. Esto influye en los efectos tóxicos que estas drogas citostáticas pueden originar en los tejidos¹⁶⁴. Además, el trasplante por sí mismo puede alterar el equilibrio prooxidativo-antioxidante¹⁶³.

En nuestro estudio se diferenció entre aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con glucocorticoides y tratamiento con ciclosporina, sin observar cambios estadísticamente significativos entre ambos grupos. Aunque su uso pudo alterar los marcadores bioquímicos de funcionamiento hepático o favorecer el desarrollo de complicaciones, no afectó a la comparación entre ambos grupos al ser su administración similar. Ambos tratamientos administrados, interfieren en el metabolismo de glucosa y lípidos, no observándose diferencias en la serie de estudio frente al histórico pese al efecto teórico que podrían tener los $\omega 3$ para mejorarlo.

El tratamiento con ácido ursodeoxicólico se ha empleado como tratamiento de colestasis cuando otras estrategias han fallado. En nuestra serie ningún paciente recibió tratamiento con este fármaco.

6.5 Parámetros analíticos

En nuestros pacientes, en concordancia con otros estudios realizados, se vieron cambios estadísticamente significativos en cuanto a la evolución de los niveles de TG en ambos grupos. El grupo de estudio partió de un valor basal medio de 101,5 mg/dl (± 123 DE) y el grupo histórico de 85 mg/dl (± 57 DE). Los valores al alta aumentaron a una media de 217,5 mg/dl ($\pm 269,8$ DE) en el grupo de intervención, siendo más llamativo el ascenso en la segunda semana ($p= 0,034$) y al alta con respecto al valor basal ($p= 0,021$). En el grupo histórico el ascenso al alta fue de 286 mg/dl (± 143 DE) de media, con cambios significativos en cada semana y al alta con respecto al valor basal, siendo a la primera semana el valor p de 0,021, a la segunda semana de 0,002 y al alta de 0,003. Cuando se comparó la evolución entre cada grupo en cada momento medido, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, por lo que a priori, la emulsión lipídica no modificó la evolución de los valores de TG en sangre.

No ocurrió lo mismo con la evolución del CT. Aunque sí se observó un aumento en sus valores, de forma global estos cambios no fueron significativos. El grupo de estudio partió con unos niveles basales de 150,5 mg/dl (± 30 DE), que se elevaron al alta a 173 mg/dl ($\pm 70,25$ DE). El único cambio significativo observado fue a la segunda semana con respecto al valor basal ($p= 0,042$), siendo la p global de los tres momentos evolutivos de 0,052, próxima a una significación estadística, aunque no la pudimos tomar como tal. Los niveles basales del grupo histórico fueron de 142 mg/dl (± 33 DE) y al alta de 165 mg/dl (± 52 DE), sin observar cambios significativos en ninguno de los momentos recogidos. Cuando se comparó esta evolución entre ambos grupos, sí se vieron diferencias significativas en los niveles séricos de CT en la segunda semana con respecto al valor basal ($p= 0,008$). En el grupo de estudio parecía haber una tendencia a disminuir los niveles de CT en la segunda semana, siendo incluso menores que los recogidos antes de iniciar la NP (media de 132,8 mg/dl ($\pm 62,5$ DE) a la segunda semana frente a 150,5 mg/dl (± 30 DE) el día 0). Sin embargo, esta tendencia a disminuir no se mantuvo hasta el alta, aumentando a cifras

prácticamente idénticas a las que se pudieron observar en el grupo histórico, con una p al comparar ambos grupos de 0,446. Estos resultados nos pueden hacer pensar que la emulsión lipídica mixta (SMOFlipid®) puede tener una evolución favorable sobre el CT a corto plazo, sin que se mantengan sus efectos a medio y largo plazo. Estudios con un mayor número de pacientes y con una duración mayor de NP administrada parecen necesarios para dilucidar esta suposición.

En cuanto a la bilirrubina total, marcador utilizado para diagnosticar y monitorizar el daño hepático secundario a NP, en nuestro estudio no se observaron elevación de sus niveles séricos en ninguno de los grupos, incluso apreciándose una disminución de estas cifras en ambos. En el grupo de estudio la cifra inicial de bilirrubina total fue de media de 0,850 mg/dl ($\pm 0,475$ DE) y al alta de 0,6 mg/dl ($\pm 0,375$ DE); y en el grupo histórico el valor basal fue de media de 0,7 mg/dl ($\pm 0,35$ DE) y al alta de 0,6 mg/dl ($\pm 0,3$ DE). No hubo diferencias significativas al comparar ambos grupos, por lo que parece que el tipo de emulsión lipídica utilizada no influyó en la evolución de este parámetro bioquímico.

Con respecto al estado proteico de los pacientes, reflejado bioquímicamente por las proteínas totales, la albúmina y la prealbúmina, en nuestra serie, se vieron cambios significativos en la evolución de la albúmina en el grupo de intervención (disminución de sus niveles en la primera y segunda semanas con respecto al valor basal, $p= 0,006$ en ambos) y de las proteínas totales en el grupo histórico (aumento al alta con respecto al valor basal, $p= 0,12$). Al hacer las comparaciones entre ambos grupos, se detectaron diferencias en cuanto a las proteínas totales (observándose un ascenso en el grupo histórico con respecto al grupo de estudio al alta en comparación con el valor basal, $p= 0,021$) y en la prealbúmina (siendo también mayor en el grupo histórico con respecto al grupo de intervención en la primera y segunda semanas en comparación con el valor basal, $p= 0,035$ y $0,004$ respectivamente). En cambio, no se observaron diferencias entre grupos en los valores de albúmina. No hubo diferencias en cuanto a los aportes proteicos que recibieron ambos grupos

de pacientes ($p=0,172$) por lo que no parece que se viera alterado por este factor externo. Los niveles de prealbúmina son inversamente proporcional a los de PCR, por lo que podrían verse afectados por una alteración de los niveles de la segunda, aunque al comparar los niveles de PCR entre ambos grupos tampoco se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los momentos evolutivos. Con estos resultados, parece que el grupo histórico tuvo un mejor estado de síntesis proteica que el grupo de intervención. Es posible que influyera en ello el estado inicial de los pacientes, con mayor número de trasplantes previos en el grupo de intervención, más reciente en el tiempo, con respecto al grupo histórico.

Según algunos autores, la GGT es habitualmente la primera enzima hepática que aumenta cuando se inicia la colestasis y el daño hepático, lo que hace de ella el marcador más sensible^{36,127-129}. En nuestra serie la elevación de los niveles de GGT fue significativa en ambos grupos de pacientes (p menor a 0,001 en ambos) y en todos los momentos evolutivos, teniendo un aumento de sus niveles proporcional al tiempo de NP recibido. Al comparar ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, por lo que el tipo de emulsión lipídica administrado no influyó en su evolución. Fue el parámetro analítico recogido que más se elevó con respecto a su valor inicial (+ 315% en el grupo de intervención y + 260% en el grupo histórico), partiendo el grupo de estudio con unos niveles séricos medios de 26 UI/L (± 65 DE) y finalizando al alta con niveles de 108 UI/L (± 209 DE); y el grupo histórico con niveles séricos iniciales de 20 UI/L (± 31 DE), y al alta de 72 UI/L ($\pm 149,5$ DE).

En cuanto a las transaminasas, en los pacientes recogidos en este estudio, no existió un aumento significativo en los valores de GOT en ninguno de los grupos. El grupo de intervención tenía unos valores medios iniciales de GOT de 26 UI/L (± 17 DE) y al alta de 32 UI/L (± 28 DE); en el grupo histórico estos niveles basales fueron de 25 UI/L ($\pm 25,5$ DE) y al alta de 40 UI/L (± 30 DE). En cambio, en los valores de GPT (enzima propiamente hepática) sí se observaron cambios significativos al alta con respecto al valor basal en el grupo de intervención ($p=0,025$); y en la

primera semana con respecto al valor basal en el grupo histórico ($p=0,019$). El valor medio basal de GPT del grupo de estudio fue de 27 UI/L (± 33 DE) y al alta de 35 UI/L (± 33 DE); y el valor medio basal del grupo histórico de 31 UI/L (± 34 DE) y al alta de 39 UI/L ($\pm 40,5$ DE). Al comparar la evolución de estas cifras de transaminasas entre ambos grupos, no se vieron diferencias estadísticamente significativas en ningún momento evolutivo.

En resumen, a pesar de que existen algunos estudios de pacientes tratados con emulsiones lipídicas que contienen ácidos grasos $\omega 3$, que demuestran mejoría de los parámetros bioquímicos de las distintas variables relacionadas con la función hepática, en nuestra serie no objetivamos diferencias significativas generales al concluir el tratamiento entre ambos grupos de pacientes. Sin embargo, al analizar la evolución semanal de los parámetros bioquímicos sí se observaron diferencias en los niveles de CT. No obstante, un mayor número de pacientes y tiempo de tratamiento con la emulsión lipídica mencionada, hubiera dado más evidencia a los resultados obtenidos en nuestro estudio.

6.6 Puntos fuertes y limitaciones

Como punto fuerte de este estudio consideramos que es el primer trabajo que analiza el uso de emulsiones lipídicas que incluyen AG $\omega 3$ en pacientes oncológicos pediátricos, evaluando además de la evolución del daño hepático, la aparición de complicaciones y la desnutrición de estos pacientes.

Del mismo modo, la existencia de trabajos similares, que comparen el uso de estas dos emulsiones lipídicas, en población pediátrica es muy limitada, siendo en su mayoría en recién nacidos, y en general con un tamaño muestral menor que el recogido en el nuestro cuando se trata de estudios de pacientes no neonatos.

Nuestros resultados muestran que ambas muestras son igual de seguras en el tratamiento de estos pacientes, sin que se haya visto

beneficio al utilizar una u otra, y sin cambiar la evolución de la antropometría entre ambas series.

Existen varios aspectos que limitan el valor de los resultados obtenidos en este estudio. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo, observacional, a partir de revisión de historias clínicas, por lo que es posible que los datos no fueran siempre recogidos y descritos de la misma manera, ya que los ítems aquí reflejados corresponden a tres años naturales. Esto nos puede hacer pensar que habrán existido diferencias interobservador, que pudieran influir en los resultados, aunque el seguimiento y evolución de nuestros pacientes prácticamente siempre lo realizaron las mismas personas. Por otra parte, con el paso del tiempo cada vez se tiende a ser más agresivo con los tratamientos administrados a los pacientes, incluso para los mismos diagnósticos y, por tanto, esto puede influir en la evolución de los mismos. En cuanto a la antropometría, no fue posible analizar el peso al alta de todos los pacientes, y por tanto el IMC (recogidos en el 37,8% del grupo de intervención y en el 48,6% de la cohorte histórica), por lo que los resultados obtenidos de la antropometría al alta no representaban de forma fidedigna a nuestra muestra inicial.

Una de las limitaciones de nuestro estudio es la ausencia de análisis de los niveles de AG esenciales y de sus metabolitos intermedios. Esto fue debido a que el estudio fue realizado de manera retrospectiva y que estos parámetros no se encontraban protocolizados en las analíticas seriadas que se les realizaba a los pacientes tratados en nuestro centro. No obstante, esto no influyó a la hora de determinar los resultados aquí obtenidos, ya que para valorar la evolución de nuestros pacientes no se considera un factor determinante.

Otra limitación fue el tamaño muestral. Esto radica en la complejidad de los pacientes analizados, que cumplan los criterios de inclusión requeridos para este estudio, y a que fue realizado de forma monocéntrica. Pese a ello, a pesar de que fue pequeño, no es frecuente encontrar estudios previos similares en pacientes pediátricos que comparen dos emulsiones

lipídicas, siendo una de ellas con AG ω 3. La mayoría de ellos recogen un número de enfermos igual o menor que el de este trabajo.

Finalmente, pensamos que este estudio puede servir como base a proyectos futuros, prospectivos, aleatorizados y con un mayor tamaño muestral.

7 Conclusiones

Conclusiones

A partir de la revisión y análisis de los distintos apartados que conforman la presente tesis, y en relación con el uso de una emulsión lipídica parenteral con AG $\omega 3$ frente a una emulsión convencional con MCT/LCT, podemos deducir las siguientes conclusiones:

1.- Los pacientes pediátricos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos tuvieron una evolución de los parámetros analíticos similar, independientemente de la emulsión lipídica parenteral administrada, ya fuera con o sin AG $\omega 3$.

2.- El tiempo de hospitalización no se vio afectado por el tipo de emulsión lipídica parenteral utilizada.

3.- No hubo diferencias en la evolución de la antropometría de los pacientes.

4.- El uso de emulsión lipídica mixta con $\omega 3$ no disminuyó el número de complicaciones.

5.- Estas conclusiones han de interpretarse con cautela, al tratarse de un estudio retrospectivo y tener un tamaño muestral pequeño.

8 Bibliografía

Bibliografía

1. Gomis Muñoz P, Gómez López L, Martínez Costa C, Moreno Villares JM, Pedrón Giner C, Pérez-Portabella Maristany C et al. Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. Nutr Hosp. 2007; 22 (6): 710-9.
2. Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; 41: S1-87.
3. Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, Jochum F, Koletzko B, Krawinkel M, et al. Neonatology/Paediatrics. Guidelines on parenteral nutrition, Chapter 13. Ger Med Sci. 2009; 7 (15):1-23.
4. Tillman EM, Helms RA. Omega-3 long chain polyunsaturated fatty acids for treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: a review of the literature. J Pediatr Pharmacol Ther. 2011; 16 (1): 31-8.
5. Adolph M, Heller AR, Koch T, Koletzko B, Kreimann KG, Krohn K, et al. Lipid emulsions – Guidelines on parenteral nutrition, chapter 6. Ger Med Sci. 2009; 7: Doc 22.
6. Mayer K, Meyer S, Reinholz-Muhly M, Maus U, Merfels M, Lohmeyer J, et al. Short-time infusion of fish oil-based lipid emulsions, approved for parenteral nutrition, reduces monocyte proinflammatory cytokine generation

- and adhesive interaction with endothelium in humans. *The J Immunol*. 2003 Nov 1; 171(9):4837-43.
7. Alwayn IP, Gura K, Nosé V, Zausche B, Javid P, Garza J, et al. Omega-3 fatty acid supplementation prevents hepatic steatosis in a murine model of nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatr Res*. 2005 Mar; 57(3):445–52.
 8. Araya J, Rodrigo R, Videla LA, Thielemann L, Orellana M, Pettinelli P, et al. Increase in long-chain polyunsaturated fatty acid n - 6/n – 3 ratio in relation to hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)*. 2004; 106 (6):635–43.
 9. Van Aerde JE, Duerksen DR, Gramlich L, Meddings JB, Chan G, Thomson AB, et al. Intravenous fish oil emulsion attenuates total parenteral nutrition-induced cholestasis in newborn piglets. *Pediatr Res*. 1999; 45(2):202–8.
 10. Rayyan M, Devlieger H, Jochum F, Allegaert K. Short-term use of parenteral nutrition with a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, olive oil, medium-chain triglycerides, and fish oil: a randomized double-blind study in preterm infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012; 36 (1): 81S-94S.
 11. Cowan E, Nandivada P, Puder M. Fish oil-based lipid emulsion in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Curr Opin Pediatr*. 2013; 25 (2): 193-200.
 12. Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, Clandinin T, Hornstra G, Neuringer M, et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr*. 2001; 90 (4): 460-4.
 13. Tillman EM, Crill CM, Black DD, Hak EB, Lazar LF, Christensen ML, et al. Enteral Fish oil for treatment of parenteral nutrition-associated liver disease in six infants with short-bowel syndrome. *Pharmacotherapy*. 2011; 31 (5): 503-9.
 14. Sharma AA. Supplementing enteral feeds with fish oil improves or reverses the total parenteral nutrition induced cholestasis in 4 infants in neonatal/pediatric intensive care units. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010; 34 (2): 231.

15. Lucas A, Stafford M, Morley R, Abbott R, Stephenson T, McFadyen U, et al. Efficacy and safety of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of infant-formula milk: a randomised trial. *Lancet*. 1999; 354 (9194): 1948-54.
16. Fallon EM, Le HD, Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of omega-3 fish oil. *Curr Opin Organ Transplant*. 2010; 15 (3): 334-40.
17. Abrams SA. Impact of new-generation parenteral lipid emulsions in pediatric nutrition. *Adv Nutr*. 2013; 4 (5): 518-20.
18. Puder M, Valim C, Meisel JA, Le HD, de Meijer VE, Robinson EM, et al. Parenteral fish oil improves outcomes in patients with parenteral nutrition-associated liver injury. *Ann Surg*. 2009; 250 (3): 395-402.
19. Prescott S. The effect of eicosapentaenoic acid on leukotriene B production by human neutrophils. *J Biol Chem*. 1984; 259: 7615.
20. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79: 935-45.
21. Koller M, Senkal M, Kemen M, Konig W, Zumbobel V, Murh G. Impact of omega-3 fatty acid enriched TPN on leukotriene synthesis by leukocytes after major surgery. *Clin Nutr*. 2003; 22:59-64.
22. Calder PC. N3- polyunsaturated fatty acids and inflammation: from molecular biology to the clinic. *Lipids*. 2003; 38: 343-52.
23. Camandola S, Leonarduzzi G, Musso T, Varesio L, Carini R, Scavazza A, et al. Nuclear factor kB is activated by arachidonic acid but not by eicosapentaenoic acid. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996; 229: 643-7.
24. Savini S, D'Ascenzo R, Biagetti C, Serpentine G, Pompilio A, Bartoli A, et al. The effect of 5 intravenous lipid emulsions on plasma phytosterols in preterm infants receiving parenteral nutrition: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98 (2): 312-8.

25. Palmblad J, Brostrom O, Lahnborg G, Uden AM, Venizelos N. Neutrophil functions during total parenteral nutrition and intralipid infusion. *Am J Clin Nutr.* 1982; 35 (6): 1430-6.
26. Mayer K, Fegbeutel C, Hattar K, Sibelius U, Krämer HJ, Heuer KU, et al. Omega-3 vs omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock patients: Impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1472-81.
27. Mayer K, Gokorsch S, Fegbeutel C, Hattar K, Rosseau S, Walmrath D, et al. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokine response in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 1321-8.
28. Barbosa VM, Miles EA, Calhau C, Lafuente E, Calder PC. Effects of fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial. *Crit Care.* 2010; 14: R5.
29. Wang X, Li W, Zhang F, Pan L, Li N, Li J. Fish oil- supplemented parenteral nutrition in severe acute pancreatitis patients and effects on immune function and infectious risk: a randomized controlled trial. *Inflammation.* 2009; 32: 304-9.
30. Friesecke S, Lotze C, Köhler J, Heinrich A, Felix SB, Abel P. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 1411-20.
31. Manzanares W, Dhaliwal R, Jurewitsch B, Stapleton RD, Jeejeebhoy KN, Heyland DK. Alternative lipid emulsions in the critically ill: a systematic review of the evidence. *Intensive Care Med.* 2013; 39: 1683-94.
32. Ren T, Cong L, Wang Y, Tang Y, Tian B, Lin X, et al. Lipid emulsions in parenteral nutrition: current applications and future developments. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013; 10: 1533-49.

33. Kalish BT, Le HD, Gura KM, Blstrian BR, Puder M. A metabolomic analysis of two intravenous lipid emulsions in a murine model. *PLoS ONE*. 2013;8: e59653.
34. Hasanoglu A, Dalgic N, Tümer L, Atalay Y, Cinasal G, Biberoglu G, et al. Free oxygen radical-induced lipid peroxidation and antioxidant in infants receiving total parenteral nutrition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005; 73: 99-102.
35. Lespine A, Fernandez Y, Periquet B, Galinier A, García J, Anglade F. Total parenteral nutrition decreases liver oxidative metabolism and antioxidant defenses in healthy rats: Comparative effect of dietary olive and soybean oil. *J Parenter Enter Nutr*. 2001; 25: 52-9.
36. Moreno Villares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp*. 2008; 23 (Supl 2): 25-33.
37. Kumpf VJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients. *Nutr Clin Pract*. 2006; 21(3): 279-90.
38. Park KT, Nespor C, Kerner J. The use of Omegaven in treating parenteral nutrition-associated liver disease. *J Perinatol*. 2011; 31: S57-S60.
39. Sánchez SE, Braun LP, Mercer LD, Sherrill M, Stevens J, Javid PJ. The effect of lipid restriction on the prevention of parenteral nutrition-associated cholestasis in surgical infants. *J Pediatr Surg*. 2013; 48 (3): 573-8.
40. Cavicchi M, Beau P, Crenn P, Degott B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 525-32.
41. Rollins MD, Ward RM, Jackson WD, Mulroy CW, Spencer CP, Ying J, et al. Effect of decreased parenteral soybean lipid emulsion on hepatic function in infants at risk for parenteral nutrition-associated liver disease: a pilot study. *J Pediatr Surg*. 2013; 48 (6): 1348-56.

42. Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F, Goulet O, Fournet JC, Ricour C, et al. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000; 24 (6): 345-50.
43. Cober MP, Killu G, Brattain A, Welch KB, Kunisaki SM, Teitelbaum DH. Intravenous fat emulsions reduction for patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *J Pediatr.* 2012; 160 (3): 421-7.
44. Herrmann VM, Petruska PJ. Nutrition support in bone marrow transplant recipients. *Nutr Clin Pract.* 1993; 8 (1): 19-27.
45. Innis SM. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta.* 2005; 26 (Suppl A): S70-5.
46. Carnielli V, Wattimena DJ, Luijendijk IH, Boerlage A, Degenhart HJ, Sauer PJ. The very low birth weight premature infants is capable of synthesizing arachidonic and docosahexaenoic acids from linoleic and linolenic acids. *Pediatr Res.* 1996; 40 (1): 169-74.
47. Levit OL, Calkins KL, Gibson LC, Kelley-Quon L, Robinson DT, Elashoff DA, et al. Low-dose intravenous soybean oil emulsion for prevention of cholestasis in preterm neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40 (3): 374-82.
48. Nehra D, Fallon EM, Carlson SJ, Potemkin AK, Hevelone ND, Mitchell PD, et al. Provision of a soy-based intravenous lipid emulsion at 1 g/kg/d does not prevent cholestasis in neonates. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37 (4): 498-505.
49. Lehner F, Demmelmaier H, Röschinger W, Decsi T, Szász M, Adamovich K, et al. Metabolic effects of intravenous LCT or MCT/LCT lipid emulsions in preterm infants. *J Lipid Res.* 2006; 47(2):404-11.
50. Göbel Y, Koletzko B, Bohles HJ, Engelsberger I, Forget D, Le Brun A, et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2003; 37 (2): 161-7.

51. Krohn K, Koletzko B. Parenteral lipid emulsions in paediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006; 9 (3): 319-23.
52. Deckelbaum RJ. Intravenous lipid emulsions in pediatrics: time for a change? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37 (2): 112-4.
53. Piper SN, Schade I, Beschmann RB, Maleck WH, Boldt J, Röhm KD. Hepatocellular integrity after parenteral nutrition: comparison of a fish-oil-containing lipid emulsion with an olive-soybean oil-based lipid emulsion. *Eur J Anaesthesiol*. 2009; 26 (12): 1076- 82.
54. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, Pacht ER, Donahoe M, Albertson TE, et al. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral nutrition in ARDS study group. *Crit Care Med*. 1999; 27(8):1409-20.
55. Grecu I, Mirea L, Grintescu I. Parenteral fish oil supplementation in patients with abdominal sepsis. *Clin Nutr*. 2003; 22 (1): S23.
56. Gura KM, Duggan CP, Collier SB, Jennings RW, Folkman J, Bistran BR, et al. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease in two infants with short bowel syndrome using parenteral fish oil: implications for future management. *Pediatrics*. 2006; 118 (1): e197-201.
57. Goulet O, Antébi H, Wolf C, Talbotec C, Alcindor LG, Corriol O, et al. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010; 34 (5): 485-95.
58. Mallah HS, Brown MR, Rossi TM, Block RC. Parenteral fish oil-associated burr cell anemia. *J Pediatr*. 2010; 156 (2): 324-6. e1.
59. Bays HE. Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy. *Am J Cardiol*. 2007; 99(6A): 35C-43C.

60. Harris WS. Expert opinion: omega-3 fatty acids and bleeding-cause for concern? *Am J Cardiol.* 2007; 99 (6A): 44C-6C.
61. Coronado Herrera M, Vega y León S, Gutiérrez Tolentino R, García Fernández B, Díaz González G. Los ácidos grasos omega-3 y omega-6: nutrición, bioquímica y salud. *Rev Educ Bioquímica.* 2006; 25(3): 72-9.
62. Tomsits E, Pataki M, Tolgyesi A, Fekete G, Rischak K, Szollar L. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomized, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51 (4): 514-21.
63. Valentine CJ, Puthoff TD. Enhancing parenteral nutrition therapy for the neonate. *Nutr Clin Pract.* 2007; 22 (2):183-93.
64. Skouroliaiou M, Konstantinou D, Koutri K, Kakavelaki C, Stathopoulou M, Antoniadou M, et al. A double-blind, randomized clinical trial of the effect of omega-3 fatty acids on the oxidative stress of preterm neonates fed through parenteral nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 2010; 64 (9): 940-7.
65. Deshpande G, Simmer K, Deshmukh M, Mori TA, Croft KD, Kristensen J. Fish Oil (SMOFlipid) and olive oil lipid (Clinoleic) in very preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58 (2): 177-82.
66. Skouroliaiou M, Konstantinou D, Agakidis C, Kaliora A, Kalogeropoulos N, Massara P, et al. Parenteral MCT/w-3 polyunsaturated fatty acid-enriched intravenous fat emulsion is associated with cytokine and fatty acid profiles consistent with attenuated inflammatory response in preterm neonates: a randomized, double-blind clinical trial. *Nutr Clin Pract.* 2016; 31 (2): 235-44.
67. Skouroliaiou M, Konstantinou D, Agakidis C, Delikou N, Koutri K, Antoniadou M, Karagiozoglou-Lampoudi T. Cholestasis, bronchopulmonary dysplasia, and lipid profile in preterm infants receiving MCT/ ω -3-PUFA-containing or soybean-based lipid emulsions. *Nutr Clin Pract.* 2012; 27 (6): 817-24.

68. Lam HS, Tam YH, Poon TC, Cheung HM, Yu X, Chan BP, et al. A double-blind randomised controlled trial of fish oil-based versus soy-based lipid preparations in the treatment of infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *Neonatology*. 2014; 105 (4): 290-6.
69. Park HW, Lee NM, Kim JH, Kim KS, Kim SN. Parenteral fish oil-containing lipid emulsions may reverse parenteral nutrition-associated cholestasis in neonates: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr*. 2015; 145 (2): 277-83.
70. Kapoor V, Glover R, Malviya MN. Alternative lipid emulsions versus pure soy oil based lipid emulsions for parenterally fed preterm infants. *The Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 12: CD009172.
71. de Meijer VE, Gura KM, Meisel JA, Le HD, Puder M. Parenteral fish oil monotherapy in the management of patients with parenteral nutrition-associated liver disease. *Arch Surg*. 2010; 145 (6): 547-51.
72. Imseis E, Rhoads JM. Review on hepatic explant pathology of pediatric intestinal transplant recipients: Is it time for an oil change? *World J Gastroenterol*. 2015; 21(17): 5115-8.
73. Matsumoto CS, Kaufman SS, Island ER, Kallakury B, Yazigi NA, Khan KM, Fishbein TM. Hepatic explant pathology of pediatric intestinal transplant recipients previously treated with omega-3 fatty acid lipid emulsion. *J Pediatr*. 2014; 165 (1): 59-64.
74. Mercer DF, Hobson BD, Fischer RT, Talmon GA, Perry DA, Gerhardt BK, et al. Hepatic fibrosis persists and progresses despite biochemical improvement in children treated with intravenous fish oil emulsion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56 (4): 364-9.
75. Alonso Pérez L, Fernández Vázquez A, Gomis Muñoz P, Moreno Villares JM. Emulsiones lipídicas intravenosas en nutrición parenteral pediátrica. *Acta Pediatr Esp*. 2009; 67 (8): 387-92.
76. Squires RH, Duggan C, Teitelbaum DH, Wales PW, Balint J, Venick R, et al. Natural history of pediatric intestinal failure: initial report from the

- Pediatric Intestinal Failure Consortium. *J Pediatr*. 2012; 161 (4): 723-8, e2.
77. Tillman EM. Review and clinical update on parenteral nutrition-associated liver disease. *Nutr Clin Pract*. 2013; 28 (1): 30-9.
78. Muhammed R, Bremmer R, Protheroe S, Johnson T, Holden C, Murphy MS. Resolution of parenteral nutrition-associated jaundice on changing from a soybean oil emulsion to a complex mixed-lipid emulsion. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54 (6): 797-802.
79. Kaufman SS. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease in children. *Pediatr Transplantation*. 2002; 6: 37-42.
80. Giraldo Villa A, Henao Roldán C, García Loboguerrero F, Martínez Volkmar MI, Contreras Ramírez MM, Ruíz Navas P. Uso de una emulsión lipídica de nutrición parenteral a base de ácidos grasos omega 3 en pacientes menores de 18 años hospitalizados con alteración de las pruebas hepáticas asociada a la nutrición parenteral total. *Nutr Hosp*. 2014; 29 (4): 844-51.
81. Xu ZW, Li YS. Pathogenesis and treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012; 11 (6): 586-93.
82. Rangel SJ, Calkins CM, Cowles RA, Barnhart DC, Huang EY, Abdullah F, et al. Parenteral nutrition-associated cholestasis: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee systematic review. *J Pediatr Surg*. 2012; 47 (1): 225-40.
83. Lee SM, Namgung R, Park MS, Eun HS, Kim NH, Park KI et al. Parenteral nutrition associated cholestasis is earlier, more prolonged and severe in small for gestational age compared with appropriate for gestational age very low birth weight infants. *Yonsei Med J*. 2013; 54 (4): 839-44.
84. Koletzko B, Goulet O. Fish oil containing intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010; 13 (3): 321-6.

85. Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 2. *Am J Health Syst Pharm*. 2004; 61 (19): 2050-9.
86. Moss RL, Das JB, Raffensperger JG. Total parenteral nutrition-associated cholestasis: clinical and histopathologic correlation. *J Pediatr Surg*. 1993; 28 (10): 1270-4.
87. Kurvinen A, Nissinen MJ, Gylling H, Miettinen TA, Lampela H, Koivusalo AI, et al. Effects on long-term parenteral nutrition on serum lipids, plant sterols, cholesterol metabolism and liver histology in pediatric intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011; 53 (4): 440-6.
88. Clayton PT, Bowron A, Mills KA, Massoud A, Casteels M, Milla PJ. Phytosterolemia in children with parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Gastroenterology*. 1993; 105 (6): 1806-13.
89. Clayton PT, Withfield P, Iyer K. The role of phytosterols in the pathogenesis of liver complications of pediatric parenteral nutrition. *Nutrition*. 1998; 14 (1): 158-64.
90. Xu ZW, Li YS. Pathogenesis and treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Hepatobiliary pancreat Dis Int*. 2012; 11 (6): 586-93.
91. Nandivada P, Cowan E, Carlson SJ, Chang M, Gura KM, Puder M. Mechanisms for the effects of fish oil lipid emulsions in the management of parenteral nutrition-associated liver disease. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013; 89 (4): 153-8.
92. El Kasmi KC, Anderson AL, Deveraux MW, Vue PM, Zhang W, Setchell KD, et al. Phytosterols promote liver injury and Kupffer cell activation in parenteral nutrition-associated liver disease. *Sci Transl Med*. 2013; 5 (206): 206ra137.
93. Chen W-Y, Lin S-Y, Pan H-C, Liao S-L, Chuang Y-H, Yen Y-J, et al. Beneficial effect of docosahexaenoic acid on cholestatic liver injury in rats. *J Nutri Biochem*. 2012; 23 (3): 252-64.

94. Yeh SL, Chang KY, Huang PC, Chen WJ. Effectos of n-3 and n-6 fatty acids on plasma eicosanoids and liver antioxidant enzymes in rats receiving total parenteral nutrition. *Nutrition*. 1997; 13: 32-6.
95. Ng K, Stoll B, Cacko S, Saenz de Pipaon M, Lauridsen C, Gray M, et al. Vitamin E in new-generation lipid emulsions protects against parenteral nutrition-associated liver disease in parenteral nutrition-fed preterm pigs. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40 (5): 656-71.
96. Gura KM, Lee S, Valim C, Zhou J, Kim S, Modi BP, et al. Safety and efficacy of a fish-oil-based fat emulsion in he treatment of parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatrics*. 2008; 121: e678- 86.
97. Lee S, Valim C, Johnston P, Le HD, Meisel J, Arsenault DA, et al. The impact of fish oil-based lipid emulsion on serum triglyceride, bilirubin, and albumin levels in children with parenteral nutrition-associated liver disease. *Pediatr Res*. 2009; 66: 698-703.
98. Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, King K, Abrams SA. High rates of resolution of cholestasis in parenteral nutrition-associated liver disease with fish oil-based lipid emulsion monotherapy. *J Pediatr*. 2013; 162 (4): 793-98.
99. Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, King K, Abrams SA. Fish oil-based lipid emulsions in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: an ongoing positive experience. *Adv Nutr*. 2014; 5: 65-70.
100. Nandivada P, Chang MI, Potemkin AK, Carlson SJ, Cowan E, O'louglin AA, et al. The natural history of cirrosis from parenteral nutrition-associated liver disease after resolution of cholestasis with parenteral fish oil therapy. *Ann Surg*. 2015; 26: 172-9.
101. De Meijer VE, Gura KM, Le HD, Meisel JA, Puder M. Fish oil-based lipid emulsions prevent and reverse parenteral nutrition-associated liver disease: the Boston experience. *JPEN Parenter Enteral Nutr*. 2009; 33 (5): 541-7.

102. Manzanares W, Langlois PL. Emulsiones lipídicas con aceite de pescado en el paciente crítico: análisis crítico y perspectivas futuras. *Med Intensiva*. 2016; 40 (1): 39-45.
103. Zhao Y, Wu Y, Pei J, Chen Z, Wang Q, Xiang B. Safety and efficacy of parenteral fish oil-containing lipid emulsions in premature neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015; 60: 708-16.
104. Calkins KL, Dunn JCY, Shew SB, Reyen L, Farmer DG, Devaskar SU, Venick RS. Pediatric intestinal failure-associated liver disease is reversed with 6 months of intravenous fish oil. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38 (6): 682-92.
105. St-Jules DE, Watters C, Iwamoto LM. Use of fish oil-based lipid emulsions in infants with intestinal failure-associated liver disease: a case series. *Infant Child Adolesc Nutr*. 2014; 6: 6-13.
106. Martínez C, Laborda L, Virgili N, Gómez P. Complicaciones hepatobiliares asociadas a la Nutrición Parenteral Domiciliaria (NPD). *Nutr Hosp*. 2011; 26 (3): 579-88.
107. Wada M, DeLong CJ, Hong YH, Rieke CJ, Song I, Sidhu RS, et al. Enzymes and receptors of prostaglandin pathways with arachidonic acid-derived versus eicosapentaenoic acid-derived substrates and products. *J Biol Chem* 2007; 282: 22254-66.
108. Larson MK, Tormoen GW, Weaver LJ, Luepke KJ, Patel I, Hjelmén CE, et al. Exogenous modification of platelet membranes with the omega-3 fatty acids EPA and DHA reduces platelet procoagulant activity and thrombus formation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2013; 304: C273-9.
109. Larson MK, Shearer GC, Ashmore JH, Anderson-Daniels JM, Graslie EL, Tholen JT, et al. Omega-3 fatty acids modulate collagen signaling in human platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2011; 84 (3-4): 93-8.
110. Dicken BJ, Bruce A, Samuel TM, Wales PW, Nahirniak S, Turner JM. Bedside to bench: the risk of bleeding with parenteral omega-3 lipid emulsion therapy. *J Pediatr*. 2014; 164 (3): 652-4.

111. Turner JM, Field CJ, Goruk S, Wizzard P, Dicen BJ, Bruce A, et al. Platelet arachidonic acid deficiency may contribute to abnormal platelet function during parenteral fish oil monotherapy in a iglet model. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2016; 40 (4): 587-91.
112. Willis TC, Carter BA, Rogers SP, Hawthorne KM, Hicks PD, Abrams SA. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010; 34 (1): 32-7.
113. Nehra D, Fallon EM, Potemkin AK, Voss SD, Mitchel PD, Valim C, et al. A comparison of 2 intravenous lipid emulsions: interim analysis of a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38 (6): 693-701.
114. Pawlik D, Lauterbach R, Walezak M, Hukala J, Sherman MP. Fish-oil fat emulsion supplementation reduces the risk of retinopathy in very low birth weight infants: a prospective, randomized study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38 (6): 711-6.
115. Finn KL, Chung M, Rothpletz-Puglia P, Byham-Gray L. Impact of providing a combination lipid emulsion compared with a standard soybean oil lipid emulsion in children receiving parenteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenteral Enteral Nutrition.* 2015; 39 (6): 656-67.
116. Li NN, Zhou Y, Qin XP, Chen Y, He D, Feng JY, et al. Does intravenous fish oil benefit patients post-surgery? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Nutr.* 2014; 33 (2): 226-39.
117. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ.* 2007; 176 (8): 1113-1120.
118. Minihane AM, Khan S, Leigh-Firbank EC, Talmud P, Wright JW, Murphy MC, et al. ApoE polymorphism and fish oil supplementation in subjects with an atherogenic lipoprotein phenotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 1990-7.

119. Griffin MD, Sanders TA, Davies IG, Morgan LM, Millward DJ, Lewis F, et al. Effects of altering the ratio of dietary n-6 to n-3 fatty acids on insulin sensitivity, lipoprotein size, and postprandial lipemia in men and postmenopausal women aged 45-70 y: the OPTILIP Study. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84: 1290-8.
120. Morgado N, Rigotti A, Valenzuela A. Comparative effect of fish oil feeding and other dietary fatty acids on plasma lipoproteins, biliary lipids, and hepatic expression of proteins involved in reverse cholesterol transport in the rat. *Ann Nutr Metab*. 2005; 49: 397-406.
121. Peltier S, Louchami K, Zhang Y, Portois L, Hacquebard M, Malaisse WJ, Carpentier YA. Alteration of lipid fatty acid profile and cationic fluxes in ventricular cardiomyocytes from omega3-depleted rats. In *J Mol Med*. 2009; 24: 343-52.
122. Maki KC, Lawless AL, Kelley KM, Dichlin MR, Kaden VN, Orcutt AL, et al. Effects of prescription omega-3-acid ethyl esters on fasting lipid profile in subjects with primary hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 57: 489-94.
123. Davidson MH. Mechanisms for the hypotriglyceridemic effect of marine omega-3 fatty acids. *Am J Cardiol*. 2006; 98 (4A): 27i-33i.
124. Tai CC, Ding ST. N-3 polyunsaturated fatty acids regulate lipid metabolism through several inflammation mediators: mechanisms and implications for obesity prevention. *J Nutr Biochem*. 2010; 21: 357-63.
125. Le H, de Meijer V, Robinson E, Zurakowski D, Potemkin A, Arsenault D, et al. Parenteral fish-oil-based lipid emulsion improves fatty acid profiles and lipids in parenteral nutrition-dependent children. *Am J Clin Nutr*. 2011; 94: 749-58.
126. Pichler J, Simchowicz V, Macdonald S, Hill S. Comparison of liver function with two new/mixed intravenous lipid emulsions in children with intestinal failure. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68 (10): 1161- 7.
127. Díaz de León E, Gutiérrez H, Piquet YO, García C, Vázquez CA, Alvarado G, et al. Factores de riesgo para las anomalías de

- enzimas hepáticas de la nutrición parenteral en un hospital de referencia de México. *Nutr Hosp.* 2011; 26 (4): 729-36.
128. Yang CF, Lee M, Valim C, Hull MA, Zhou J, Jones BA, et al. Persistent alanine aminotransferase elevations in children with parenteral nutrition-associated liver disease. *J Pediatr Surg.* 2009; 44 (6): 1084-7.
129. William F, Regano N, Mazzuoli S, Fregnan S, Leogrande S, Guglielmi A, et al. Cholestasis induced by total parenteral nutrition. *Clin Liver Dis.* 2008; 12 (1): 97-110.
130. Hoffmann KM, Grabowski M, Rödl S, Deutschmann A, Schwantzer G, Sovinz P, et al. Short-term intravenous fish-oil emulsions in pediatric oncologic patients-effect on liver parameters. *Nutr Cancer.* 2014; 66 (6): 1070-6.
131. Klek S, Chambrier C, Singer P, Rubin M, Bowling T, Staun M, et al. Four-week parenteral nutrition using a third generation lipid emulsion (SMOFlipid)- a double-blind, randomised, multicenter study in adults. *Clin Nutr.* 2013; 32 (2): 224-31.
132. Dai YJ, Sun LL, Li MY, Ding CL, Su YC, Sun LJ, et al. Comparison of formulas based on lipid emulsions of olive oil, soybean oil, or several oils for parenteral nutrition: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr.* 2016; 7: 279-86.
133. Deshpande GC, Simmer K, Mori T, Croft K. Parenteral lipid emulsions based on olive oil compared with soybean oil in preterm (<28 weeks' gestation) neonates: a randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009; 49 (5): 619-25.
134. Köksal N, Kavurt AV, Cetinkaya M, Ozarda Y, Ozkan H. Comparison of lipid emulsions on antioxidant capacity in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Pediatr Int.* 2011; 53 (4): 562-6.
135. Gawecka A, Michalkiewicz J, Kornacka MK, Luckiewicz B, Kubiszewka I. Immunologic properties differ in preterm infants fed olive

- oil vs soy-based lipid emulsions during parenteral nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2008; 32 (4): 448-53.
136. Webb AN, Hardy P, Peterkin M, Lee O, Shalley H, Croft KD, et al. Tolerability and safety of olive oil-based lipid emulsion in critically ill neonates: a blinded randomized trial. Nutrition. 2008; 24 (11-12): 1057-64.
137. Goulet O, de Potter S, Antebi H, Driss F, Colomb V, Bereziat G, et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. Am J Clin Nutr. 1999; 70 (3): 338-45.
138. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. Actualizado abril de 2010. Citado 5 de marzo de 2013. Disponible en: http://www.icmje.org/urm_main.html.
139. Child Growth Standards de la OMS: <http://www.who.int/childgrowth/en/index.html>
140. Growth Reference for school-aged children and adolescents de la OMS: <http://www.who.int/growthref/en/>
141. Koletzko B, ed. Hemato-oncology. In: Pediatric Nutrition in Practice. Basel, Switzerland: Karger; 2008: 244-7. ISBN: 978-3-8055-8477-7; e-ISBN: 978-3-8055-8632-0. DOI:10.1159/isbn.978-3-8055-8632-0.
142. Ladas EJ, Sacks N, Meacham L, Henry D, Enriquez L, Lowry G, et al. A multidisciplinary review of nutrition considerations in the pediatric oncology population: a perspective from children's oncology group. Nutr Clin Pract. 2005; 20 (4): 377-93.
143. Kinn S, Scott J. Nutritional awareness of critically ill surgical high dependency patients. Br J Nurs. 2001; 10 (11): 704-9.
144. Iyer PU. Nutritional support in the critically ill child. Indian J Pediatr. 2002; 69 (5): 405-10.

145. Shipway L. Providing nutritional support for patients during cancer treatment. *J Pediatr Nurs*. 2010; 22(4): 20-5.
146. Cohen J, Maurice L. Adequacy of nutritional support in pediatric blood and marrow transplantation. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2010; 27 (1): 40-7.
147. Papadopoulou A, Williams MD, Darbyshire PJ, Booth IW. Nutritional support in children undergoing bone marrow transplantation. *Clin Nutr*. 1998; 17 (2): 57-63.
148. Koç N, Gündüz M, Tavil B, Azik MF, Coşkun Z, Yardımcı H, et al. Beneficial effect of the nutritional support in children who underwent hematopoietic stem cell transplant. *Exp Clin Transplant*. 2016; 20. DOI: 10.6002/ect.2015.0298.
149. Lucas A, Bloom SR, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine consequences of depriving preterm infants of enteral nutrition. *Acta Paediatr Scand*. 1983; 72 (2): 245-9.
150. Reinshagen K, Adams R, Trunk M, Wessel LM. The chronic liver disease in patients with short bowel syndrome: etiology and treatment. *Minerva Pediatr*. 2009; 61 (3): 273-81.
151. Greenberg GR, Wolman SL, Christofides ND, Bloom SR, Jeejeebhoy KN. Effect of total parenteral nutrition on gut hormone release in humans. *Gastroenterology*. 1981; 80 (5 pt 1): 988- 93.
152. August DA, Huhmann MB. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). Board of directors. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutrition*. 2009; 33 (5): 472-500.
153. Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M; ESPEN. European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (E.S.P.E.N.) Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology. *Clin Nutr*. 2009; 28 (4): 445-54.

154. Weisdorf SA, Lysne J, Wind D, Haake RJ, Sharp HL, Goldman A, et al. Positive effect of prophylactic total parenteral nutrition on long-term outcome of bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987; 43 (6): 833-8.
155. Muscaritoli M, Grieco G, Capria S, Iori AP, Rossi Fanelli F. Nutritional and metabolic support in patients undergoing bone marrow transplantation. *Am J Clin Nutr*. 2002; 75 (2): 183-90.
156. Hau Lee J, Rogers E, Kee Chor Y, Samransamruajkit R, Koh PL, Miqdady M, et al. Optimal nutrition therapy in paediatric critical care in the Asia-Pacific and Middle East: a consensus. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016; 25 (4): 676-96.
157. Raju U, Choudhary S, Harjai MM. Nutritional support in the critically ill child. *Med J Armed Forces India*. 2005; 61 (1): 45-50.
158. Souba WW, Wilmore DW. Planning total parenteral nutrition. *Clin Anaesthesiol*. 1983; 1: 633.
159. Heird WC. Aminoacid and energy needs of pediatric patients receiving parenteral nutrition. *Pediatr Clin North Am*. 1995; 42 (4): 765-89.
160. Wales PW, Allen N, Worthington P, George D, Compher C, The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and Teitelbaum D. A.S.P.E.N. Clinical guidelines: support of pediatric patients with intestinal failure at risk of parenteral nutrition-associated liver disease. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2014; 38 (5): 538-57.
161. Turner JM, Field CJ, Goruk S, Wizzard P, Dicken BJ, Bruce A, et al. Platelet arachidonic acid deficiency may contribute to abnormal platelet function during parenteral fish oil monotherapy in a piglet model. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40 (4): 587-91.
162. Baena-Gómez MA, De la Torre Aguilar MJ, Mesa MD, Pérez Navero JL, Gil-Campos M. Changes in antioxidant defense system using different lipid emulsions in parenteral nutrition in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Nutrients*. 2015; 7 (9): 7242-55.

163. Jonas CR, Puckett AB, Jones DP, Griffith DP, Szeszycki EE, Bergman GF, et al. Plasma antioxidant status after high-dose chemotherapy: a randomized trial of parenteral nutrition in bone marrow transplantation patients. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72 (1): 181-9.
164. Sari I, Cetin A, Kaynar L, Saraymen R, Hacıoglu SK, Ozturk A, et al. Disturbance of pro-oxidative/antioxidative balance in allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Ann Clin Lab Sci.* 2008; 38 (2): 120-5.
165. Sabuncuoglu S, Kuskonmaz B, UckunCetinkaya D, Ozgünes H. Evaluation of oxidative and antioxidative parameters in pediatric hematopoietic SCT patients. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47 (5): 651-6.